

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 66

LA TUBERCULOSE MÉNINGÉE
traitée par Streptomycine
ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

THÈSE

*présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier*

le 22 juillet 1950

PAR

Jean SALVAING

né à Montagnac (Hérault), le 2 octobre 1921

Interne des Hôpitaux de Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la thèse :

MM. JANBON, professeur, *Président*

PAGÈS, professeur

CARRÈRE, professeur

PASSOUANT, agrégé

} *assesseurs*

L'EXPANSION
SCIENTIFIQUE FRANÇAISE
ÉDITEUR

1950



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553807_0115

LA TUBERCULOSE MÉNINGÉE
traitée par Streptomycine
ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

THÈSE

*présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier*

le 22 juillet 1950

PAR

Jean SALVAING

né à Montagnac (Hérault), le 2 octobre 1921

Interne des Hôpitaux de Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la thèse :

MM. JANBON, professeur, *Président*

PAGÈS, professeur

CARRÈRE, professeur

PASSOUANT, agrégé

} *assesseurs*

L'EXPANSION
SCIENTIFIQUE FRANÇAISE
ÉDITEUR

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie
 Histologie
 Physiologie
 Chimie biologique médicale et toxicologie
 Physique médicale
 Anatomie pathologique et méd. expérimentale .
 Microbiologie
 Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique
 Pathologie et thérapeutique générales
 Thérapeutique et clinique des mal. infectieuses.
 Hydrologie thérapeutique et climatologie
 Hygiène
 Médecine légale et médecine sociale
 Technique opératoire et chirurgie expérimentale.
 Pathologie et clinique propédeutique chirur. .
 Pathologie et clinique propédeutique médicales .
 Clinique médicale
 Clinique médicale
 Clinique chirurgicale
 Clinique chirurgicale
 Clinique obstétricale
 Clinique des maladies mentales et nerveuses ..
 Clinique des mal. des enf. et hyg. du 1^{er} âge .
 Clinique de dermato-syphiligraphie
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..
 Clinique urologique
 Clinique gynécologique
 Clinique ophtalmologique
 Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.
 Electro-radiologie

MM. J. DELMAS,
 TURCHINI, *assesseur*.
 HÉDON.
 CRISTOL.
 PECH.
 BAUMEL.
 CARRÈRE.
 HARANT.
 PAGÈS.
 JANBON.
 BERT.
 CARRIEU.
 VIDAL.
 LAPEYRIE.
 MOURGUE-MOLINES.
 PUECH.
 GIRAUD, *doyen*.
 BOULET.
 LAPEYRE.
 AIMES.
 CADERAS DE KERLEAL.
 EUZIÈRE, *doyen hon.*
 CHAPTAL.
 MARGAROT.
 ETIENNE.
 TRUC.
 ROUX.
 DEJEAN.
 TERRACOL.
 LAMARQUE.

Professorat à titre personnel :

Histologie et embryologie

GRANEL.

Chargés de cours :

Anatomie
 Propédeutique médicale
 Physiologie et pharmacodynamie

LAUX.
 P. RIMBAUD.
 LOUBATIÈRES.

Professeurs honoraires

MM. GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET

Chargés d'enseignements complémentaires

	MM,		MM,
Chimie	BÉNÉZECH, <i>m. de c. agr.</i>	Pathol. médicale	SERRE, <i>agrégé.</i>
Anatomie pathol. .	CAZAL, <i>agrégé.</i>	Path. neurologique.	LAFON, <i>agrégé.</i>
Pharmacologie ..	HARANT, <i>prof.</i>	Path. respiratoire .	BALMÈS, <i>agrégé.</i>
Pharmacol. et thé. .	SERRE, <i>agrégé.</i>	Neuro- chirurgie ..	GROS, <i>agrégé.</i>
Pathol. expérim. .	PASSOUANT, <i>m. de c. agr.</i>	Clin. de la tuber. .	VIDAL, <i>professeur.</i>
Thérapeutique	PASSOUANT, <i>m. de c. agr.</i>	Chir. de la tuber. .	MOURGUE - MOLI- NES, <i>professeur.</i>
Bactériologie	RENOUX, <i>m. de c. agr.</i>	Clin. gast-ent	BAUMEL, <i>prof.</i>
Pathol. médicale .	BOUCOMONT.	Pathologie chir. ...	JOYEUX, <i>agrégé.</i>
		Pathologie chir. ...	NÈGRE, <i>agrégé.</i>
		Obstétrique	COLL DE CARRERA, <i>agrégé libre.</i>

Maîtres de conférences et agrégés en exercice

	MM,		MM,
Chimie	BÉNÉZECH, <i>m. de c. agr.</i>	Médecine	CAZAL.
Microbiologie . . .	RENOUX, <i>m. de c. agr.</i>	Médecine expérim.	PASSOUANT, <i>m. de c. agr.</i>
Médecine	BOUCOMONT.	Neuro-psychiatrie. .	LAFON.
—	SERRE.	Chirurgie	JOYEUX.
—	BALMÈS.	—	NÈGRE.
		Neuro-chirurgie . .	GROS.

PRÉFACE

La médecine de ce temps vit une époque révolutionnaire, dont il est déjà malaisé de saisir l'ampleur et dont les conséquences prochaines sont à peine soupçonnables. Sur le seul terrain des infections bactériennes, la thérapeutique peut se prévaloir de succès qui naguère encore paraissaient hors de portée. Mais, s'il est, dans ce domaine, des triomphes beaucoup plus complets, il en est peu d'aussi bouleversants que celui de la streptomycine sur la méningite tuberculeuse.

Point n'est besoin de se reporter bien loin en arrière. Quel praticien pourrait avoir oublié cette histoire navrante et si souvent vécue, et faut-il en rappeler le lamentable déroulement ? La suspicion inquiète du diagnostic, en présence du syndrome méningé apparu chez un enfant, un adolescent ou un jeune adulte ; puis, devant la lymphocytose rachidienne, l'angoisse d'une alternative dont l'un des termes est, sans aucun recours, un arrêt de mort ; l'appel habituel au consultant, à qui l'on demande davantage l'allègement d'un poids trop lourd qu'un espoir déjà abandonné ; enfin, l'étiologie confirmée, le difficile aveu d'une impuissance totale ; à moins que, se résignant aux demi-mensonges charitables, on ne se laisse aller à des gestes thérapeutiques de complaisance, dont on n'ignore nullement la vanité.

Ce passé est tout récent. Que l'impossible soit devenu possible, même dans un nombre restreint de cas, voilà bien l'admirable, qui ne cesse d'émouvoir les médecins de quelque expérience. L'un d'eux, sur la fin d'une longue carrière, me disait récemment la stupéfaction qu'il avait eue à revoir, bien vivante, une de ses anciennes malades, jeune fille adressée deux ans plus tôt à l'hôpital dans un état sub-comateux, avec des bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien ; « et à chaque rencontre, me confiait-il, c'est, pendant un instant, la même surprise gênée, ... celle que l'on éprouve en la présence inattendue d'une personne que l'on croyait morte... ». C'est que l'incurabilité absolue de la tuberculose méningée était, depuis toujours, une des vérités premières de la pratique médicale.

Aux médecins des jeunes générations, entrées de plain-pied dans l'ère des antibiotiques, cette guérison est par contre une notion devenue

vite familière. Par comparaison, la proportion des succès leur apparaît même bien médiocre. Surtout - et avec combien de raison ! - ils envisagent le très long chemin qui reste à parcourir. Et cependant il n'est pas excessif d'avancer que le plus difficile est fait.

Pour inconstants et trop souvent décevants que soient les résultats, il est acquis que, dans toutes les éventualités, même en apparence les plus compromises, il est maintenant possible d'entreprendre. A la passivité désarmée, la streptomycine a permis de substituer l'action exaltante. Le problème posé par une méningite lymphocytaire demeure, en bien des cas, dramatique ; mais il s'agit désormais d'un drame dans le vrai sens du terme, en ce qu'il implique un choix, souvent difficile, et une décision rapide.

La première expérience des centres de streptomycinothérapie a tôt montré que le drame allait en réalité se prolonger pendant des mois. Devenue la plus habituellement maladie chronique, la tuberculose méningée traitée se présente en effet sous des aspects inédits, et son issue sera longtemps incertaine ; des problèmes thérapeutiques nouveaux, ardens et parfois angoissants par leur acuité, vont être soulevés tout au long de cette évolution.

C'est à l'étude de ces faits que le Docteur Salvaing s'est attaché dans l'ouvrage que je suis heureux de présenter. Il l'a abordée avec sa double et solide formation de clinicien averti et d'anatomopathologiste expérimenté. Les observations recueillies et qui se rapportent à la première série de méningites tuberculeuses traitées à la Clinique des Maladies Infectieuses de Montpellier, ne forment pas par leur nombre (une centaine) une masse imposante : elles représentent cependant des documents d'une grande valeur, par l'abondance des investigations paracliniques dont elles ont fait l'objet et par la richesse exceptionnelle des vérifications anatomiques. Des unes et des autres, il faut savoir gré à l'auteur d'avoir largement illustré sa monographie.

Le problème à résoudre est clairement posé. En l'état actuel des choses (c'est-à-dire avec la streptomycine), les guérisons, notablement plus fréquentes chez l'enfant, n'excèdent guère 15 à 20 pour 100 chez l'adulte — j'entends dans les statistiques dignes de créance. Comment élever ce pourcentage ? Le docteur Salvaing, étudiant les causes des échecs, en arrive très justement à mettre au premier plan l'obstacle anatomique et la pseudo-résistance au traitement que réalise la non-pénétration de l'antibiotique dans les lésions constituées. Sans doute, avec les possibilités présentes de la technique, demeure-t-il très difficile de vaincre ou de tourner cet obstacle. L'auteur ne le méconnaît pas, et bien qu'il expose les tentatives déjà faites et suggère certaines orientations ingénieuses, il mesure, avec beaucoup d'esprit critique et de sagesse, les risques inhérents à tel ou tel recours, théoriquement logique, à la neuro-chirurgie. Aussi bien vise-t-il davantage à apporter à la solution future de ce difficile problème la base stable de faits bien étudiés. Sur ce point, son ouvrage représente certainement un des

travaux d'ensemble les plus remarquables qui aient été consacrés à la question.

Le docteur Salvaing a su mettre à profit la lente évolution de la tuberculose méningée traitée. Son exposé s'appuie sur une constante confrontation des données de l'examen clinique et de l'ophtalmoscopie, des ressources du laboratoire, des diverses épreuves radiographiques, des tracés électro-encéphalographiques, éléments auxquels viennent s'ajouter, dans les cas malheureux, le contrôle anatomique. L'ensemble est solidement charpenté. Le lecteur y reconnaîtra, sans développements excessifs, l'essentiel des données déjà acquises sur le sujet. Il y trouvera surtout de nombreux faits nouveaux ou entièrement rénovés, des interprétations pathogéniques originales. Je ne puis que citer, pêle-mêle parmi beaucoup d'autres : l'arachnoïdite spinale et son retentissement médullaire ; les signes de la souffrance végétative et son rôle dans le mécanisme de la mort ; la notion de l'arachnoïdite optique canaliculaire et son incidence sur le comportement du fond d'œil ; l'étude des lésions spécifiques des plexus choroïdes ; la mise en évidence de réactions pseudo-syphilitiques du liquide céphalo-rachidien... Surtout est mise en pleine lumière la primauté de la cisternite caséuse, lésion dont l'existence est certes classiquement connue, mais dont le rôle est ici formellement démontré. L'arachnoïdite de la base tient en effet pratiquement sous sa dépendance la physio-pathologie de la tuberculose méningée : en ce qu'elle est responsable du blocage et de l'hydrocéphalie ; en ce qu'elle conditionne, du moins dans la plupart des cas, l'atteinte du diencephale et de ses centres végétatifs ; en ce que, enserrant dans ses mailles les bacilles tuberculeux, elle réalise des gîtes qui les mettent désormais à l'abri de la streptomycine. Elle apparaît ainsi comme la clef de voûte de toute l'évolution.

Avec une excessive modestie, le docteur Salvaing veut reporter le mérite de son œuvre sur « l'équipe » qui l'a aidé. Même en méconnaissant la part essentielle qu'il a prise à l'élaboration de l'étude histopathologique, ce serait par trop minimiser le rôle prééminent qui appartient en réalité au clinicien. La pratique de la médecine actuelle suppose obligatoirement la mise en œuvre de moyens d'exploration, dont le nombre va croissant ; leur complexité exige des appareillages spéciaux et requiert l'intervention et parfois l'interprétation de techniciens. Cette servitude est la rançon du progrès, et il n'est plus possible ni désirable de faire machine en arrière. On entend parfois opposer curieusement « le bon vieux clinicien » d'autrefois au « médecin-robot » d'aujourd'hui qui attend tout d'explorations paracliniques et d'examen de laboratoire systématiquement interrogés. Une telle comparaison n'est pas valable. Celui-ci fait un mauvais usage des moyens, parfois excellents en soi, mis à sa disposition : ce n'est qu'une caricature de médecin. Celui-là était un très bon praticien et excellait, à l'époque où il exerçait, à tirer d'une sémilogie délicate des enseignements dont la précision nous étonne encore ; peut-on raisonnablement concevoir que son successeur se prive délibérément des secours qui s'offrent à lui. La

pratique de la médecine est devenue certes beaucoup plus complexe, mais elle est incomparablement facilitée. Le clinicien a désormais à sa disposition les signes qu'il tire de son examen direct, et ceux qui lui sont fournis par les collaborations qu'il a sollicitées. Mais, conservant le contact du malade, il est le seul à pouvoir apprécier la valeur — jamais absolue par elle-même — des apports qui lui sont faits, à les confronter, à les situer à leur vraie place. La séméiologie proprement dite (bien que dans le sens trop étroit du terme) n'a rien à perdre, bien au contraire, de son contact avec les autres procédés d'exploration. Ne voit-on pas tel symptôme, apparemment banal ou d'interprétation incertaine, acquérir une signification précise à la lueur des investigations connexes ? Voici, dans le cadre de la tuberculose méningée, le baillement, le hoquet, le mâchonnement retenus désormais comme signes de la série diencephalique ; la tétanie neurogène tend à entrer dans le même groupe de faits. La constatation, en cours d'évolution, d'une hypertonie douloureuse de la nuque et des membres ne s'impose-t-elle maintenant à nous sans hésitation, comme signant une souffrance de la tige cérébrale par engagement occipital ? D'autres faits encore, que je ne saurais citer, apparaîtront à la lecture de l'ouvrage.

Tel est le rôle, élargi, mais qui demeure essentiellement clinique, du médecin digne de ce nom. Il y joindra, s'il le possède, ce qu'il est convenu d'appeler le « sens clinique », et qui fait qu'à intelligence égale et avec un bagage scientifique identique, les uns font de meilleurs, et d'autres de moins bons médecins. Le sens clinique n'est pas inné, c'est l'aptitude à l'acquérir qui est innée. Il devient dès lors le fruit de l'expérience, puisqu'il permet la reconnaissance, subconsciente et échappant à l'analyse, du déjà vu. Encore faut-il avoir bien vu.

Parce qu'il possède de telles qualités, le docteur Salvaing a pu mener à bien l'étude difficile qu'il avait entreprise. Sans doute le lecteur emportera-t-il l'impression que le « mur » de la lésion anatomique demeure encore difficilement franchissable. Et cependant, il est juste de reconnaître que, profitant des données déjà apportées sur tel ou tel mécanisme pathogénique particulier, nos statistiques s'améliorent régulièrement. Cette monographie démontre ainsi à l'évidence que le traitement de la tuberculose méningée ne saurait encore — et probablement pour longtemps — être conduit utilement au dehors des centres spécialisés.

Mais il est un enseignement pratique qu'elle confirme, comme l'ont affirmé unanimement les études déjà consacrées à la question, c'est la nécessité formelle d'un traitement précocement institué. Il est essentiel que l'apport de l'antibiotique prenne de vitesse l'organisation des lésions anatomiques. Puisse l'étude du docteur Salvaing convaincre les médecins praticiens de l'importance primordiale de leur rôle ! Puisse-t-il les inciter à obéir aux impératifs d'un diagnostic hâtif ! Le problème posé par une méningite lymphocytaire est certes bien connu de tous. Mais quelle attention ne faut-il pas apporter à l'éclosion chez un tuberculeux ancien ou récent, chez une jeune femme qui vient

d'accoucher, de tel ou tel symptôme insolite, souvent apparu sans grand fracas ! A ces faits s'ajoute aujourd'hui la nécessité d'une surveillance stricte du liquide céphalo-rachidien chez les malades soumis à un traitement streptomycinique prolongé : l'atteinte méningée dans de tels cas est d'une extrême insidiosité. Pour un long temps encore, dans le traitement de la méningite tuberculeuse, la précocité du diagnostic et de l'instauration de la streptomycine s'avère un des éléments les plus sûrs du succès.

Marcel JANBON



AVANT-PROPOS

L'introduction de la streptomycine dans un domaine thérapeutique aussi dépourvu que ne l'était jusqu'à ces dernières années celui de la tuberculose méningée a fait naître au sujet de sa guérison de nombreuses espérances. Beaucoup d'entre elles ont été rapidement infirmées : à l'enthousiasme initial s'est alors substitué un certain désintéressement. Il semble admis aujourd'hui, plus ou moins tacitement, que l'antibiotique a seulement diminué le taux de mortalité sans qu'il soit possible de rien opposer aux formes inexorablement fatales.

Les efforts des cliniciens ont tenté de remédier en partie à la carence médicamenteuse par l'exigence d'un diagnostic plus précoce de la souffrance méningée. Les recherches d'ordre bactériologique, moins avancées peut-être, essaient encore de trouver la cause réelle de la « streptomycino-résistance ». En fait, de même qu'il est pratiquement impossible d'abaisser au-dessous d'une certaine limite le délai d'élaboration du diagnostic, de même le problème de la streptomycino-résistance dépend étroitement du problème anatomique ainsi que le faisaient récemment remarquer Debré et ses collaborateurs.

C'est donc, de toute évidence, à ce problème anatomique que l'on doit s'intéresser avant tout : mieux connaître les lésions méningées et celles du névraxe qui les accompagnent d'une façon pratiquement constante, essayer de pénétrer ainsi le mécanisme intime de leur constitution, telles sont les tâches qui nous paraissent les plus fructueuses si l'on veut non seulement édifier sur des bases solides une pathogénie de la tuberculose méningée mais encore conduire le traitement de manière efficace ; il est nécessaire de savoir en effet en quel point siègent les lésions tuberculeuses, quels désordres elles entraînent et comment on peut les atteindre ou pallier leurs conséquences.

Avant d'entreprendre notre étude, nous ne voudrions pas méconnaître l'importance des innombrables travaux anciens et des recherches entreprises depuis le début de la streptomycinothérapie. Les premiers cependant ont été limités par l'évolution même de la maladie, si rapidement fatale. Les seconds, au contraire, bénéficient de l'état de chronicité souvent créé par la streptomycine : la méningite tuberculeuse

constitue en effet l'un des exemples les plus typiques de cette pathologie nouvelle si justement appelée « pathologie des antibiotiques ». A la lecture des nombreux travaux français ou étrangers on se rend facilement compte que la plupart des problèmes posés par la méningite tuberculeuse traitée ont été à l'heure actuelle envisagés. Malheureusement, dans cette masse importante de documents, beaucoup trop nombreux sont les travaux fragmentaires. Les études d'ensemble sont par contre extrêmement rares, et d'ailleurs difficiles à entreprendre. Nous n'avons pas la prétention de remédier à cet état de faits ; trop de données de certains problèmes nous font encore défaut.

Sur les conseils de notre maître, M. le professeur Janbon, nous nous sommes attaché surtout à montrer l'importance et la fréquence de quelques aspects anatomo-cliniques nouveaux ou du moins jusqu'ici partiellement ignorés. C'est ainsi que l'atteinte méningo-encéphalique dans son ensemble et tout particulièrement l'hydrocéphalie et la méningo-diencephalite, d'une part, l'atteinte méningo-myélique d'autre part ont fait l'objet principal de notre étude ; celle-ci n'a pu être réalisée que grâce à l'important matériel d'observations mis à notre disposition à la Clinique des Maladies Infectieuses. Les bases de notre travail étant ainsi définies, notre but a été de dégager de ces divers aspects anatomo-cliniques des déductions d'ordre pathogénique et thérapeutique. L'entreprise était hérissée de difficultés ; pour les surmonter un concours de constantes sollicitudes nous a été particulièrement précieux. Le plan de ce travail auquel s'est tout particulièrement intéressé M. le professeur Janbon, l'esprit dans lequel nos recherches ont été entreprises sont autant de preuves de l'aide précieuse qu'il a toujours tenu à nous prodiguer. Qu'il nous permette de dire l'intérêt qu'il n'a cessé de prendre à l'élaboration de cette monographie. Puissions-nous ne pas avoir trahi sa pensée tout au long de cet exposé d'idées qui sont le fruit de son enseignement : tel sera sans doute, le meilleur témoignage de notre respectueux attachement et de notre profonde gratitude.

Les problèmes anatomiques ont pu être abordés grâce à l'obligeance de M. le professeur Pagès. Les facilités qui nous ont été accordées dans son laboratoire de pathologie générale, la bienveillance avec laquelle nous y avons toujours été accueilli, sont les gages de notre reconnaissance.

M. le professeur Carrère a guidé avec beaucoup de sollicitude les réalisations expérimentales nécessaires pour mieux comprendre la part que prend la streptomycine dans une pathologie entièrement nouvelle. Nous avons bénéficié des recherches entreprises par M. le professeur agrégé Passouant sur l'électroencéphalographie de la méningite tuberculeuse. Grâce à lui, nous pouvons apporter un élément de valeur dans l'isolement de la méningo-diencephalite. M. le professeur agrégé Moustardier a facilité nos investigations sur les réactions de Wassermann dans le L.C.R. et a surtout dirigé l'expérimentation indispensable dans

cette partie de notre étude. Le professeur agrégé Gros a largement participé à l'étude des ventriculographies et des encéphalographies gazeuses. Il nous a permis de préciser certains points d'anatomie macroscopique par les interventions neuro-chirurgicales qu'il a effectuées sur quelques malades de la Clinique Pasteur.

Cependant, et malgré tant de concours particulièrement précieux, l'élaboration de ce travail n'aurait peut-être pas été possible sans l'aide d'un véritable « fil conducteur ». Cet appui de tous les jours, cette constante sollicitude, les conseils et les encouragements indispensables nous les devons au docteur Bertrand : qu'il nous permette ici de lui exprimer notre gratitude et notre amicale admiration pour l'enthousiasme avec lequel il sait aborder les problèmes les plus arides. Nous tenons également à remercier nos amis, les docteurs Cazaban, Izarn, Jean, Combier, Puech, Pagès, Levy et Carli qui ont recueilli pour nous tout au long de deux années la masse de documents anatomo-cliniques dont nous disposons aujourd'hui. Le docteur Roux a participé à notre expérimentation ; qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance. M. Roure, préparateur technique du laboratoire de pathologie générale, n'a rien négligé de ce qui pouvait simplifier notre tâche, nous lui exprimons tous nos remerciements pour les longues heures qu'il a sacrifiées à la préparation de nos coupes anatomiques. Nous voulons remercier enfin la Librairie Masson (Editeurs de *la Presse Médicale* et *la Semaine des Hôpitaux*) qui ont bien voulu mettre à notre disposition un certain nombre de clichés contenus dans cet ouvrage.

Il nous apparaît ainsi, au terme de deux années de recherches sur la tuberculose méningée, qu'il n'est pas de tâche en médecine que l'on puisse entreprendre « solitaire ». L'aide bienveillante que nous avons partout rencontrée, à tous les échelons, constitue la garantie la plus sûre d'un travail d'équipe indispensable.

*
**

L'étude d'une affection nouvelle, ou du moins modifiée, impose un retour vers le passé : il convient en effet d'envisager très brièvement la conception classique que l'on pouvait avoir de la tuberculose méningée avant l'ère des antibiotiques. Notre travail, après tant d'autres, est inévitablement basé sur une statistique. L'analyse minutieuse de cette dernière doit faciliter la mise en évidence d'un certain nombre de notions cliniques ou paracliniques qui permettent déjà d'entrevoir l'extrême polymorphisme de la tuberculose méningée traitée. Une tentative de regroupement devient donc nécessaire. Pour la réaliser, nous nous appuierons essentiellement sur des données anatomiques et expérimentales ; les premières sont particulièrement importantes puisque 30 de nos 100 malades ont fait l'objet d'un contrôle histologique : les grandes formes anatomo-cliniques pourront être alors isolées et délimitées de façon précise bien qu'un peu artificielle. Deux aspects aux-

quels M. le professeur Janbon réserve une large place dans son enseignement font l'objet d'une étude toute particulière : *les déterminations méningo-encéphaliques* (en donnant à ce qualificatif son sens le plus large), et les *déterminations méningo-myéliques*. Autour d'eux gravitent un certain nombre de formes que nous appellerons volontiers « mineures » et qui seront plus rapidement envisagées. Ainsi serons-nous conduits à la discussion de problèmes pathogéniques posés par l'apparition de formes nouvelles. Ces dernières aujourd'hui si fréquentes ne sont en réalité que des aspects autrefois exceptionnels dont l'apparition résulte de la prolongation de la maladie. Peut-être enfin nos investigations nous permettront-elles d'élaborer un certain nombre de conclusions d'ordre thérapeutique. Nous les voudrions, de toutes façons, très brèves : il ne nous appartient pas en effet de fixer à ce sujet une ligne de conduite précise mais seulement d'apporter le résultat de nos constatations encore trop fragmentaires et par conséquent, peut-être, sujettes à révision.

INTRODUCTION

LA TUBERCULOSE MÉNINGÉE AVANT LA STREPTOMYCINE

Depuis la description de « l'hydropisie aiguë » des ventricules cérébraux par Whytt (1768), des études innombrables ont été faites sur cette détermination si grave de la tuberculose. L'intérêt que la plupart des auteurs lui ont toujours porté tient en effet à son pronostic inexorablement fatal, mis à part quelques rares cas isolés dont l'authenticité même a pu paraître douteuse. Les causes de la mort, la pathogénie et l'histogénèse des lésions ont fait l'objet, en France et dans les pays de langue allemande surtout, d'études souvent très fouillées, qui n'ont jamais été couronnées par la découverte d'un traitement efficace. Aussi bien sur le plan expérimental que sur le plan anatomo-clinique, il semble que l'on connaisse d'une façon parfaite tout ce qui concerne la tuberculose méningée : elle n'en reste pas moins, malgré les tentatives thérapeutiques de Jousset, une affection dont le diagnostic constitue un arrêt de mort à brève échéance.

Notre intention n'est certainement pas de passer en revue, ici, d'une façon complète, toutes les études qui ont été réalisées dans ce domaine. Nous ne ferons que signaler au passage les principaux travaux, notre but étant d'envisager succinctement d'une part les aspects cliniques et anatomiques, d'autre part les modalités évolutives de la méningite tuberculeuse classique et les discussions qu'elles entraînent. Celles-ci concernent avant tout le problème de la curabilité et les mécanismes de la mort.

I. Les formes anatomo-cliniques

Il n'est pas question de refaire ici une description séméiologique dont la richesse paraît particulièrement frappante à la lecture des traités classiques. De même une étude approfondie des lésions anatomiques, aussi bien méningées que névrauxiques, nous entraînerait trop loin et nous aurons du reste la possibilité de revenir ultérieurement sur cette question, à titre de comparaison, quand nous envisagerons les lésions de la tuberculose méningée traitée. Plus utile paraît être une esquisse rapide des grandes formes anatomo-cliniques de la méningite tuberculeuse que l'on trouve rappelées dans les traités classiques de neurologie comme celui du professeur L. Rimbaud. Il est habituel d'opposer une forme commune, évoluant de préférence chez l'enfant en trois

ou quatre périodes selon les auteurs, aux formes atypiques qui sont l'apanage presque exclusif de l'adulte et du nourrisson. Cette division dont l'intérêt didactique ne saurait échapper présente cependant un caractère artificiel, les manifestations observées selon l'âge des malades n'ayant pas toujours un aspect aussi nettement tranché. Nous ne la conserverons donc, malgré ce défaut, que pour sa simplicité, une schématisation étant rendue nécessaire ici plus que partout ailleurs par l'extrême polymorphisme des déterminations anatomiques.

1° *La forme commune*, d'évolution aiguë, se caractérise avant tout par un syndrome méningé fébrile auquel s'associent les manifestations neurologiques les plus variées : parmi elles, les paralysies oculo-motrices, les troubles psychiques dominés par l'état de torpeur et les signes de souffrance de la tige cérébrale se rencontrent avec une fréquence toute particulière. Nous n'insisterons pas sur les modifications du liquide céphalo-rachidien qui dans la grande majorité des cas fournissent la clé du diagnostic. ;

Il est par contre plus intéressant de considérer les connaissances anatomo-pathologiques, depuis longtemps acquises. Péron en effet décrivait déjà en 1898, de façon très précise, l'infiltration pie-mérienne diffuse, dépourvue de caractères spécifiques mais prédominant d'une part autour des vaisseaux, d'autre part dans l'espace interpédonculaire ainsi que l'ont montré plus tard Bertrand et Medakovitch. Cette localisation basale élective, à tendance nécrosante, explique la fréquence de certains signes neurologiques, entre autres des paralysies oculo-motrices et de la souffrance de la tige.

2° *Les formes atypiques* dont les phases évolutives tendent à s'intriquer ont une expression clinique beaucoup plus polymorphe.

La méningite du nourrisson se caractérise avant tout par la somnolence et paraît correspondre du point de vue anatomique à des lésions électives des plexus choroïdes (Loeper), des parois épendymaires et des noyaux sous-jacents (Marinesco). L'hydrocéphalie relativement fréquente dans ce cas pourrait être une conséquence de ces déterminations.

La méningite de l'adulte sur les aspects de laquelle Chantemesse a attiré l'attention peut se présenter très schématiquement de deux façons différentes : elle revêt parfois l'allure d'une psychose à manifestations délirantes dont le substratum anatomique précis est encore ignoré. Dans d'autres cas, il s'agit au contraire d'une symptomatologie focale (hémiplégie, aphasie, crises convulsives) exprimant l'existence d'une méningite en plaques de la convexité ou d'un processus tumoral.

Tels sont, très grossièrement schématisés, les divers aspects sous lesquels peut se présenter la tuberculose méningée. Il est évident que beaucoup d'autres formes, d'ailleurs très rares, sont ici volontairement passées sous silence. Nous aurons l'occasion de les envisager.



Deux ordres de faits méritent d'être rappelés avant d'aborder l'étude de la méningite tuberculeuse traitée.

Du point de vue histo-pathologique, Rich et Mac Cordock ont nettement défini les aspects de l'envahissement méningé : la leptoméningite tuberculeuse est caractérisée par sa nature inflammatoire, exsudative, et sa tendance à la nécrose diffuse. Les parois vasculaires et l'espace qui les entoure sont également le siège d'une infiltration le plus souvent banale, histio-lymphocytaire (Smith et Daniel), particulièrement dense, qui pose évidemment le problème de la participation des vaisseaux à l'invasion arachnoïdienne. Il semble ainsi que les lésions de type folliculaire soient d'une extrême rareté : elles constitueraient, selon Koch, le substratum histologique d'une phase déjà avancée de la maladie, exceptionnellement observée.

Du point de vue nosologique, nous ne saurions mieux définir la méningite tuberculeuse que par l'expression de Stroesco et Lloveras : « *méningo-encéphalomyélite marginale* » aux confins de laquelle se situent un certain nombre d'atteintes du névraxe et de ses enveloppes. Parmi celles-ci, nous pouvons artificiellement isoler :

1) les atteintes méningées pures, peu fréquentes et qui comprennent :

a) les pachyméningites primitives (Chantemesse et Gougerot) ou plus souvent secondaires à une ostéo-arthrite vertébrale. Il est très rare qu'une telle détermination puisse entraîner des lésions médullaires par propagation radiculaire (Sicard).

b) les lepto-méningites sans participation nerveuse sous-jacente dont la réalité même peut être contestée si l'on excepte les lésions non spécifiques décrites par Stroesco et Lloveras.

2) Les atteintes névraxiques pures qui sont exceptionnellement globales, c'est-à-dire encéphalomédullaires. Le plus souvent, il s'agit soit de déterminations encéphaliques, soit de déterminations médullaires. Dans chaque cas, il est classique d'opposer les lésions diffuses aux atteintes en foyers uniques ou disséminés (Gros et Mirouze). Parmi les premières, certaines sont relativement fréquentes comme l'encéphalite tuberculeuse dont Rimbaud, Serre et Cazal ont fourni une classification anatomique précise ; d'autres paraissent beaucoup plus rares : ce sont les myélites banales ou spécifiques décrites successivement par Liouville, Raymond et dont Alquier a réalisé une étude d'ensemble.

Entre ces deux groupes de déterminations prend place la tuberculose méningée classique dont nous avons envisagé ici seulement les formes habituelles. Une multitude de formes secondaires, du moins par leur fréquence, gravite autour de ces dernières. Leur rareté contraste, de façon étonnante avec la véritable éclosion qu'elles ont subie, ainsi

que nous le verrons plus loin, depuis le début de la streptomycinothérapie. C'est pour ne pas anticiper sur l'étude des formes traitées que nous avons renoncé à les décrire dès maintenant.

II. Les modalités évolutives

Notre étude, ici encore, se limitera volontairement à deux aspects du problème : les méningites tuberculeuses curables et les mécanismes de la mort.

1° LES MÉNINGITES TUBERCULEUSES CURABLES.

De nombreux travaux récents font état de la curabilité d'une maladie dont Hutinel avait inexorablement fixé le pronostic : « Dans la règle, porter le diagnostic de méningite tuberculeuse, c'est porter un arrêt de mort ». Et cependant Mme Jousset rapporte un certain nombre d'observations de méningites tuberculeuses guéries parmi lesquelles figure le cas montpellierain de Vedel, Giraud et Puech ; depuis 1933, d'autres exemples sont encore venus s'ajouter à sa liste (Mme Bertrand-Fontaine, Fauvert et Roger ; Plazy et Mondon...). Barbier et Gougelet d'autre part parlent les premiers « d'épisodes méningés curables ». Une telle éventualité semble assez fréquente si l'on en croit le nombre de cas publiés dans la littérature médicale récente, tout particulièrement chez les enfants. Devons-nous assimiler la méningite tuberculeuse curable, bactériologiquement authentifiée et ces épisodes méningés survenant chez des tuberculeux, à n'importe quel stade du cycle de Ranke, qui correspondent à ce que l'on nomme indifféremment « méningites séreuses » ou « réactions méningées tuberculo-toxico-allergiques » (Moritz) ? La streptomycine, sans aucun doute, fait rebondir cette question car ces réactions méningées posent avant tout un problème d'ordre thérapeutique qu'évoque Renaux dans sa thèse (Paris, 1949). Cramer et Bickel d'une part, Dumont d'autre part ont invoqué pour expliquer ces états une atténuation de la virulence du bacille de Koch, admise aussi, plus récemment, par Creix, Levy, Vincendeau et Provençal : il s'agit là cependant d'une hypothèse sans grand fondement. La notion d'une migration paucibacillaire formulée par Dufourt paraît plus vraisemblable. Une troisième explication consiste encore à considérer les épisodes méningés curables comme des phénomènes allergiques (Moritz, Lincoln).

En réalité, nous devons distinguer deux ordres de faits :

a) les réactions méningées soit cliniques, soit à la fois cliniques et albumino-cytologiques abacillaires. Ces états encore dénommés méningites séreuses, réactions méningées tuberculo-toxico-allergiques paraissent faire intervenir d'une façon à peu près certaine des phénomènes allergiques. Il s'agit de manifestations fréquentes surtout chez l'enfant dont Raybaud et Villa, Chaptal, Passouant, Brunel et Jean

ont rapporté des exemples récents. La découverte par Moritz, dans cinq de ces cas, de tuberculomes intracérébraux est une preuve de plus en faveur de l'irritation pie-mérienne de nature allergique, non inflammatoire. De telles réactions méningées seraient donc peut-être du même ordre que les réactions pleurales péricoccales séro-fibrineuses.

b) les épisodes méningés curables dans lesquels des bacilles de Koch ont été mis en évidence. Le liquide céphalo-rachidien présente en général une formule cyto-chimique comparable à celle de la méningite tuberculeuse vraie. Il s'agit sans doute des méningites dites curables. Mais le liquide céphalo-rachidien peut aussi être normal (Choremis et Vrachnos) ; parfois même il peut s'agir d'une découverte inopinée de bacilles de Koch, alors qu'aucun signe clinique ne faisait suspecter la possibilité d'une atteinte méningée : de tels faits ont été décrits soit chez des tuberculeux (Vincentelli), soit chez des enfants absolument normaux (Mac Gregor et Kirkpatrick). C'est alors qu'on doit invoquer une atténuation de virulence des bacilles ou une décharge paucibacillaire car ces états s'opposent aux infestations massives déterminant les méningites mortelles. Mazet envisage une troisième explication : l'existence de bacilles de Koch aptes à réaliser la « bactériolyse infectante » au contact du tissu nerveux, autrement dit, de bacilles susceptibles de se transformer en virus neurotropes seuls capables de déterminer ainsi une méningo-encéphalite tuberculeuse vraie. Toutes les autres variétés de bacilles, dépourvues d'un tel pouvoir de mutation, peuvent provoquer une réaction méningée curable mais ne réalisent jamais une méningite vraie mortelle. Ainsi la plupart des bacilles qui n'ont pas d'affinité neurotrope, en arrivant au contact du tissu nerveux, pourraient être expulsés par les vaisseaux ou passer par les espaces arachnoïdiens réalisant un épisode méningé curable, appelé à tort méningite tuberculeuse, puisque, d'après Mazet, ces malades sont de simples « porteurs de B.K. ». Exceptionnellement ils pourraient même coloniser dans la substance nerveuse et aboutir à la formation d'abcès caséux cérébraux. La méningite tuberculeuse n'aurait donc aucune parenté, bactériologique ni surtout anatomique, avec tous les cas de méningite spontanément curable survenant chez des tuberculeux avérés.

On doit reconnaître, même si la théorie de Mazet paraît trop hypothétique, qu'une telle scission entre la méningite classique et les épisodes curables est nécessaire. Comment, sans elle, pourrions-nous comprendre qu'une affection aussi inexorablement fatale ait, même dans de rares cas, une évolution spontanément favorable ?

2° LES CAUSES DE LA MORT.

Trois éventualités ont été jusqu'ici discutées. L'un des premiers, Armand-Delille (1903) a tenté d'expliquer ce que chacune d'elles pouvait contenir de vérité. A l'heure actuelle, la majorité des auteurs semblent accorder à l'atteinte du tissu nerveux préexistant ou succédant

à l'invasion méningée le rôle prépondérant dans l'évolution inexorable de la méningite tuberculeuse.

a) *L'hypertension intracrânienne*, qu'elle ait ou non pour substratum une hydrocéphalie autour de laquelle Whytt faisait graviter toute la maladie, ne pourrait en effet rendre compte que très partiellement du mécanisme de la mort. Il existe bon nombre d'observations dans lesquelles cette hypertension intracrânienne ne peut être mise en évidence et, de toutes façons, même si elle existe, elle n'explique pas les lésions du parenchyme nerveux par une simple compression.

b) *L'atteinte de ce parenchyme* par les toxines du bacille de Koch, supposée par Martin et Vaudremer est, nous le verrons plus loin, pure hypothèse puisque, expérimentalement, les toxines sont incapables de produire des lésions typiques.

c) *Reste l'atteinte encéphalique par le bacille de Koch* lui-même ou par une de ses formes filtrables. Mme Jousset a décrit d'importantes lésions des cellules neuro-ganglionnaires corticales et du tronc cérébral. C'est en définitive à la même conclusion qu'arrive Armand-Delille pour qui ces lésions et en particulier une atteinte des centres bulbaires rendent compte de la gravité de la maladie. Ainsi « la précocité des lésions dans un tissu fragile où les suppléances sont irréalisables explique le caractère fatal de la méningite » (Mme Jousset). A ces lésions du tronc cérébral s'ajoutent sans doute les lésions de névrite des nerfs de la base décrites par Schultze et Hoche. Mazet invoque enfin la possibilité d'autolyse des « B. K. de néo-formation » aboutissants du cycle intra-cérébral du virus tuberculeux neurotrope : ainsi l'encéphale serait réensemencé par vagues successives expliquant le caractère souvent rythmique de l'évolution vers la mort et aggravant chaque fois les dégâts provoqués par l'autolyse initiale.

C'est donc en définitive du côté de l'encéphalite, qu'elle soit marginale ou surtout qu'elle atteigne les centres vitaux du tronc cérébral, qu'il faut rechercher la cause de la gravité des méningites tuberculeuses. Seuls certains bacilles, à affinités neurotropes, auraient le pouvoir de créer de telles lésions. Les autres bacilles de Koch dépourvus d'affinité particulière ne pourraient réaliser que des épisodes curables confondus peut-être à tort avec les méningites tuberculeuses vraies. Une telle conception mérite d'être retenue : nous verrons plus loin en effet la répercussion qu'elle a sur l'interprétation des statistiques de guérison et des résultats de la streptomycinothérapie en général.



Une impression d'incertitude ressort de cette étude sans doute trop rapide mais dont le but est seulement de schématiser la conception ancienne de la tuberculose méningée. Peut-être en simplifiant à l'extrême ces données anatomo-cliniques et évolutives n'exprimons-nous au fond qu'une réalité : d'une maladie jusqu'ici mal connue, l'anti-

biotique fait une affection chronique, d'observation plus facile et dont les différents aspects vont ainsi se préciser. « Au total tout se passe comme si la streptomycine avait permis de réaliser une maladie nouvelle, artificielle, dont l'analyse est en cours, devenue pour la première fois d'aiguë, chronique, mais dont un avenir de guérison vraie m'apparaît encore à prouver » (Mollaret).

**

L'étude qui va suivre ne fait état que des constatations réalisées pendant ou après traitement par streptomycine. Elle devra bien entendu être logiquement précédée de l'exposé des éléments permettant de conclure à l'opportunité de ce traitement. Depuis les premières publications anglo-saxonnes concernant cette affection nouvelle qu'est la tuberculose méningée traitée par streptomycine, de nombreux travaux français ou étrangers ont été consacrés à son étude. Notre intention n'est pas de les passer en revue : à l'exception de quelques-uns en effet, la plupart sont des études fragmentaires dont il est impossible de tirer des conclusions d'ordre général. Nous pensons qu'il est préférable d'y puiser au cours de notre étude personnelle des éléments de confrontation capables de confirmer ou d'infirmer notre opinion sur chacun des grands problèmes envisagés. C'est ainsi que dans un premier temps, basée sur des observations essentiellement cliniques, nous entreprendrons une revue purement analytique des faits : tour à tour, les notions étiologiques, les manifestations initiales et les difficultés du diagnostic précoce, les aspects de la tuberculose méningée traitée et leur évolution seront abordés. Les éléments de cette étude nous seront donnés par les 100 premières observations de méningites tuberculeuses traitées à la Clinique des Maladies Infectieuses de décembre 1947 à novembre 1950.

Il ne suffit pas cependant d'envisager les faits tels qu'ils se présentent à nous cliniquement. L'extrême diversité même de ces manifestations impose une tentative de regroupement, un travail de synthèse qui fera l'objet de la deuxième partie de notre étude. Des bases anatomiques surtout, mais aussi des recherches expérimentales nous permettront alors de classer en un certain nombre de grandes formes anatomo-cliniques les aspects apparemment si divergents de la tuberculose méningée chronique : aux formes méningo-encéphaliques et méningo-médullaires, peut-être artificiellement séparées pour des fins didactiques, s'opposeront les formes méningées et surtout les formes méningo-névraïques beaucoup plus fréquentes dont la réalité est incontestable. L'étude des problèmes théoriques, physio-pathologique et pathogénique sera abordée au cours de la troisième partie. Nous essaierons surtout de préciser les rôles respectifs de l'agression tuberculeuse et de la streptomycine dans la constitution des lésions.

La confrontation de ces divers éléments d'étude nous permettra enfin d'envisager le pronostic et les directives thérapeutiques.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE ANALYTIQUE DES FAITS

CHAPITRE I

CONSIDÉRATIONS D'ORDRE ÉTIOLOGIQUE

Le polymorphisme de notre statistique dû au recrutement si varié du centre de streptomycinothérapie, la rend particulièrement instructive. Nous avons traité en effet, non seulement des adolescents et des adultes, mais aussi des enfants de tous âges et nous verrons plus loin les notions que l'on en peut tirer quant aux résultats du traitement streptomycinique.

L'âge de nos malades se trouve exprimé dans un tableau synoptique dont les divisions ont bien entendu un caractère schématique et artificiel.

Nous nous sommes attaché à déterminer certains facteurs favorisants jusqu'ici rarement signalés et surtout s'il existait, précédant les manifestations méningées ou coexistant avec elles, un foyer tuberculeux situé en quelque point de l'organisme.

AGE	NOMBRE DE CAS
moins de 2 ans	1
de 2 à 8 ans	14
de 8 à 15 ans	9
de 15 à 20 ans	25
plus de 20 ans	50
au delà de 60 ans	1
TOTAL	100

1° LES CAUSES FAVORISANTES. — Une seule retiendra notre attention parce qu'elle nous paraît formelle : la *gravidité*. Dans douze cas sur 100 en effet, la tuberculose méningée est apparue soit en cours de

grossesse, soit dans les mois qui ont suivi immédiatement l'accouchement. La gravidité crée donc un véritable « état de réceptivité » ou tout au moins un terrain favorable à l'éclosion de la méningite. Dès maintenant, nous pouvons signaler d'ailleurs la gravité de telles formes, la grossesse constituant d'après nos observations un élément de pronostic défavorable par elle-même ou par l'état d'anergie qu'elle entraîne. Nous serions tenté de rapprocher de tels faits du cas jusqu'ici unique rapporté par Mach où une tuberculose méningée s'est développée au décours d'un traitement par A.C.T.H. Il est impossible de tirer des conclusions précises de ce simple rapprochement.

2° LES CAUSES DÉTERMINANTES. — Ce terme ne préjuge en rien du mécanisme pathogénique qui est à la base de l'ensemencement arachnoïdien. Nous n'envisageons ici que les foyers tuberculeux extra-méningés, témoignages d'une invasion bacillaire antérieure ou contemporaine dont le rôle déterminant reste encore à prouver. Voici les faits :

— Chez treize malades nous relevons dans les antécédents morbides immédiats une *pleurésie séro-fibrineuse*. Celle-ci peut donc être le point de départ de la détermination arachnoïdienne, du moins quand l'espace de temps qui les sépare n'est pas trop important : c'est ce qui est réalisé le plus souvent puisque sur douze malades, cet intervalle est inférieur à 6 mois dans 7 cas, inférieur à un an dans 5 autres. Chez une dernière malade l'intervalle libre étant de 10 ans, on peut se demander si la pleurésie a une relation quelconque avec la pie-mérite. Cette même malade pose un autre problème étiologique intéressant puisqu'elle a subi deux ans avant sa méningite un traumatisme cranien. Quel rôle a joué ce dernier dans le déclenchement des manifestations neuro-méningées ? Nous en sommes réduit ici à de simples présomptions déjà formulées par de Lavergne et Pierron à propos d'un cas analogue.

— La *granulie* peut précéder la méningite tuberculeuse, ce qui pose un problème de diagnostic délicat qu'évoquait récemment Bucquet, ou apparaître simultanément. Six fois cette dernière est survenue après guérison de la miliaire. Miliaire et méningite tuberculeuse ont été contemporaines dans 19 cas. De toutes façons, un point sur lequel nous reviendrons et sur lequel nous ne saurions trop insister est l'extrême gravité des formes post-granuliques. La miliaire pulmonaire n'est pas seule en cause dans ce groupe puisque chez un malade la détermination méningée s'est révélée au cours du traitement d'une granulie hépato-splénique cliniquement isolée.

— Les foyers tuberculeux tertiaires préexistent surtout chez l'adulte. Dans un nombre à peu près égal de cas nous avons décelé une détermination pulmonaire ou une détermination « chirurgicale ». Cette dernière est le plus souvent ostéo-articulaire mais il est possible de voir évoluer des méningites tuberculeuses chez des sujets ayant présenté antérieurement des lésions ganglionnaires ou urogénitales.

— L'érythème noueux est rarement en cause puisque nous avons noté son existence préalable dans un seul cas,

La fréquence de ces diverses déterminations par rapport à l'âge des malades se trouve exprimée dans le tableau suivant :

DÉTERMINATION PRÉEXISTANTE	ENFANTS DE MOINS DE 15 ANS	ENFANTS DE PLUS DE 15 ANS ET ADULTES
Tuberculose pulmonaire chronique.	0	13
Tuberculose chirurgicale	mal de Pott	4
	uro-génitale	4
	ganglionnaire	2
	ostéo-articulaire extra-vertébrale	3
Pleurésie séro-fibrineuse.	3	10
Granulie	guérie	5
	contemporaine	14
Erythème noueux.	0	1
TOTAL ET POURCENTAGE.	9 = 37,5 %	56 = 73,6 %

Tableau indiquant par rapport à l'âge, le nombre de cas dans lesquels un foyer tuberculeux extra-méningé a pu être trouvé.

Les méningites tuberculeuses d'apparence primitive restent, on le voit, très nombreuses. Il s'agit alors presque exclusivement d'enfants ou d'adolescents. Chez l'adulte un foyer extra-méningé préexistant est constamment retrouvé. Cependant, il convient de s'entendre sur le terme « primitif ». Les cas de méningite primaire n'existent pas en réalité. Ce qu'on appelle primitif, c'est la méningite tuberculeuse qui fait suite à la primo-infection. Chez presque tous ces malades en effet, nous retrouvons un complexe primaire ganglio-pulmonaire récent. Nous devons souligner dans ces cas l'importance de la *contagion familiale* surtout fréquente chez les enfants et que nous avons décelée douze fois d'une façon certaine. Chez les malades qui, en apparence du moins, ne présentent aucune trace visible de détermination tuberculeuse antérieure, nous n'avons malheureusement pas pu rechercher les bacilles de Koch dans les cryptes amygdaliennes. Il est probable qu'un certain nombre de sujets sont « porteurs de bacilles » dans ces foyers lymphoïdes comme l'indique Strauss, ce qui constitue une porte d'entrée idéale pour l'invasion des espaces méningés. Nous n'avons jamais observé de tuberculose méningée congénitale (Allard), éventualité exceptionnelle dont la réalité même peut d'ailleurs être discutée.

*
**

L'étude de ces notions étiologiques n'a pas seulement un intérêt statistique. Nous avons déjà fait ressortir l'influence que certaines d'entre elles peuvent avoir sur le pronostic de la tuberculose méningée ; les autres, dans bien des cas, constituent une présomption dont l'importance ne saurait échapper en faveur du diagnostic précoce. Ce dernier pose en effet, ainsi que nous allons le voir, un problème souvent difficile à résoudre.

CHAPITRE II

LES MANIFESTATIONS INITIALES DE LA TUBERCULOSE MÉNINGÉE

La façon dont se présente la tuberculose méningée, avant tout traitement streptomycinique, pose très souvent un problème de diagnostic particulièrement délicat. De sa résolution dépend la mise en train justifiée d'une thérapeutique dont l'efficacité est fonction de la précocité. Les dangers réels de la streptomycine imposent d'autre part à son utilisation une indication indiscutable. On voit donc dès l'abord l'extrême difficulté à laquelle on se heurte souvent, pris entre la nécessité de l'urgence et le désir de ne pas nuire au malade. Il est alors indispensable de connaître de façon précise les divers aspects cliniques en présence desquels on peut se trouver. Deux éventualités s'offrent à nous : dans la première, le diagnostic de tuberculose méningée s'impose d'une manière évidente ; mais il arrive plus souvent que les manifestations cliniques et liquidiennes nous égarent par leurs caractères atypiques ou par leur extrême pauvreté. Nous devons dans ces cas faire appel aux éléments de présomption qui revêtent alors une importance considérable.

I. Les manifestations initiales typiques

Leur coexistence rend évidente la nature tuberculeuse d'un syndrome méningé. Elles sont de deux ordres.

1°) LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Notre intention n'est pas d'analyser systématiquement la riche symptomatologie de la méningite tuberculeuse. Un certain nombre de manifestations initiales nous ont cependant surpris par leur fréquence.

— *Le syndrome méningé fébrile*, pratiquement constant apparaît presque toujours avant les autres signes. La fièvre est parfois modérée, dépasse rarement 39° mais accompagne dans tous les cas le trépied méningitique.

— *Les troubles psychiques*, depuis longtemps connus sont relativement fréquents. On peut les diviser en deux groupes :

a) Les troubles de la conscience s'observent souvent puisque nous les avons notés dans trente observations. Leur intensité est très variable et va du simple état d'obnubilation au coma complet. L'obnubilation, la somnolence et l'état de torpeur voisin du classique taphos existaient chez 23 de nos malades, enfants ou adultes. Leur caractéristique est de s'atténuer rapidement après le début du traitement. Le coma est moins fréquent : nous l'avons observé chez 7 malades. Deux d'entre eux ont évolué vers la guérison ; les 5 autres sont morts à plus ou moins brève échéance. Il convient sans doute de rapprocher du coma initial le coma très précoce apparaissant dans les deux ou trois jours qui suivent l'instauration de la streptomycinothérapie et qui constitue l'évolution normale d'un état de torpeur préexistant. Une telle éventualité reste au-dessus des ressources thérapeutiques ; nous l'avons observée chez quatre malades dont le décès est survenu quelques jours plus tard.

b) L'agitation psycho-motrice qui s'accompagne très souvent de bouffées délirantes, non systématisées, et de désorientation temporo-spatiale semble ne pas comporter un pronostic défavorable. Douze sujets sont entrés dans leur maladie par de telles manifestations. Celles-ci ont régressé ultérieurement sous l'influence du traitement, parfois en quelques jours, parfois cependant après plusieurs semaines d'évolution.

— *Les paralysies oculo-motrices*, intéressant avec une égale fréquence les III^e et VI^e paires, parfois les deux simultanément, unilatérales ou bilatérales existaient dans 27 observations. L'importance toute particulière de ces manifestations, souvent fugaces, mérite d'être soulignée. Il arrive en effet dans certains cas que l'atteinte oculo-motrice ait disparu au moment où le malade arrive à l'hôpital. On doit alors rechercher systématiquement par l'interrogatoire l'apparition d'une *diplopie* au cours des jours précédents. Quand elle est nette, la paralysie du III^e ou du VI^e constitue un élément de diagnostic pratiquement indiscutable et sur sa seule constatation nous avons parfois entrepris un traitement streptomycinique.

— *L'hémiplégie*, considérée comme fréquente par les auteurs classiques, en particulier chez l'adulte, n'existait que dans quatre cas. Ce chiffre est évidemment très faible si on le compare au nombre total de malades observés. Son caractère fugace est également un fait sur lequel nous devons insister.

Telles sont, rapidement esquissées les grandes manifestations qui peuvent s'observer au début de la tuberculose méningée. Lorsqu'elles

s'associent à certains signes généraux typiques, évocateurs de l'imprégnation bacillaire, en particulier l'amaigrissement, l'aménorrhée et l'asthénie, le changement de caractère chez l'enfant au cours des mois précédents, ou à des signes banaux relativement fréquents, telle l'aréflexie tendineuse (15 cas sur 100 observations), il est logique d'évoquer le diagnostic de la nature tuberculeuse d'un état méningé.

2° LES MODIFICATIONS LIQUIDIENNES

Elles confirment, quand elles sont typiques, un tel diagnostic. Le schéma classique de ces perturbations s'observe cependant avec une extrême rareté ; voici brièvement rappelés ses divers éléments :

a) Du point de vue macroscopique, le L. C. R. est hypertendu, classiquement clair ; en réalité un liquide de tuberculose méningée est souvent légèrement dépoli.

b) Le taux de l'albumine est augmenté, voisin d'un gramme à 1 gr 50.

c) Sucre et chlorures rachidiens ont au contraire des taux diminués et beaucoup d'auteurs accordent même à l'hypoglycorachie, une valeur pronostique (Dubois et Linz ; Smith, Vollum et Cairns ; Sédallian). La chute des chlorures, depuis longtemps mise en évidence par Mestrezat, constitue selon Tapie et selon Gonin un test parallèle et peut-être plus fidèle.

d) La lymphocytose rachidienne reste, en règle générale, aux alentours de 100 ou 200 éléments par mm³.

e) A ces diverses modifications, doit évidemment s'ajouter la découverte de bacilles de Koch à l'examen direct (1).

Un tel schéma est, avons-nous dit, d'une extrême rareté. *Nous ne l'avons observé en effet que dans 10 % des cas.*

Si l'on excepte la mise en évidence immédiate du B. K. les perturbations de la formule cytochimique sont plus fréquentes et se retrouvent chez 27 malades. Peut-être même est-il trop absolu d'exiger leur coexistence. On peut se contenter bien souvent de modifications dissociées. Seule l'hyperalbuminose est, semble-t-il, constante ; la chute des chlorures et celle du glucose font parfois défaut simultanément ; lorsqu'un

(1) Nous parlons ici bien entendu de la recherche habituelle effectuée sur le L. C. R. prélevé par voie lombaire. En réalité, ainsi que nous l'avons montré tout récemment, les B.K. sont retrouvés avec une fréquence bien supérieure (7 fois sur 8) dans le liquide céphalique (liquide prélevé par voie sphénoïdale ou liquide du troisième tube au cours de l'encéphalographie gazeuse). Une telle technique de recherche, encore trop peu expérimentée, mérite, pensons-nous, d'être signalée. — M. JANBON, L. BERTRAND, J. SALVAING, J. MINVIELLE et Ch. BOUDET : Intérêt de la recherche des bacilles de Koch dans le liquide céphalique au cours de la tuberculose méningée. *Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 14 décembre 1951.

seul des deux constituants a un taux abaissé, il est possible de suspecter tout de même une origine tuberculeuse et d'ailleurs dans certains de ces cas les B. K. ont pu être trouvés à l'examen direct.

Bien que nous sortions ici du cadre du diagnostic précoce, il est indispensable d'envisager la façon dont la nature tuberculeuse du syndrome méningé a pu être affirmée chez nos malades. Contrairement à ce que pense Ricci, la recherche des B. K. par examen direct ne donne que rarement des résultats positifs. Nous sommes d'ailleurs en accord sur ce point avec la majorité des autres auteurs. Voici nos chiffres, particulièrement démonstratifs :

MÉTHODE DE RECHERCHE DES B. K.	NOMBRE DE RÉSULTATS POSITIFS	EXAMENS EN COURS
Examen direct.	16	16
Culture sur milieu de Loewenstein.	4	
Inoculation au cobaye.	40	
Recherche réalisée post-mortem dans la caséose basale.	6	

Au même titre que l'examen direct, la culture sur milieu de Loewenstein reste trop souvent une méthode insuffisante. Grâce à elle, quatre méningites tuberculeuses seulement ont pu être bactériologiquement affirmées. Un fait curieux que nous devons signaler est l'existence chez un de nos malades d'une dissociation à première vue paradoxale dans la recherche du B. K. : alors que cette dernière donne un résultat positif après culture du liquide, le même liquide, inoculé au cobaye, ne parvient pas à le tuberculiser.

La méthode de choix paraît être, sans aucun doute, l'inoculation au cobaye. Certes elle n'apporte une preuve formelle qu'après un intervalle de temps souvent long ; beaucoup de tuberculisations n'ont pu être ainsi réalisées qu'au bout d'un mois et demi ou deux mois. Mais, si nous comparons nos chiffres, nous voyons que l'inoculation au cobaye a permis d'authentifier 40 méningites tuberculeuses, soit par conséquent deux fois plus que l'examen direct. Le point de vue du diagnostic précoce étant exclu, la recherche des bacilles par inoculations reste donc la méthode la plus fidèle.

Ainsi durant la vie des malades, la nature tuberculeuse a pu être affirmée dans 60 cas seulement sur 100. Nous devons reconnaître que dans 5 cas la recherche des B. K. n'a pas été faite avant traitement ; dans un certain nombre d'autres, des preuves cliniques formelles ont pu être retenues. Au total, chez dix malades au moins, la streptomycino-

thérapie a été instaurée sur la simple constatation d'un faisceau de présomptions, ce seul fait suffit à démontrer l'extrême importance des examens complémentaires que nous envisagerons plus loin.

II. Les manifestations initiales atypiques

Leur existence laisse prévoir la difficulté du diagnostic précoce et implique la nécessité de rechercher des éléments de présomption aussi nombreux qu'évocateurs.

A. — LES DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC. Elles tiennent à deux ordres de faits :

1° *Les aspects cliniques atypiques.*

Il s'agit alors soit de manifestations en apparence inhabituelles, soit d'une pauvreté séméiologique pouvant aller jusqu'à la latence complète. Nous insisterons peu ici sur les premiers, ce sont, en effet, des manifestations relativement rares dont l'existence était cependant déjà connue avant la streptomycinothérapie. Dans ce groupe entrent essentiellement les *signes d'atteinte médullaire*, paraplégie, rétention d'urines, anomalies des réflexes, que nous avons retrouvés chez 16 malades ; malgré leur caractère atypique, ils sont loin d'égarer le diagnostic. Plus importantes sont les *carences séméiologiques*. Il est très fréquent en effet d'observer au début de l'affection un syndrome méningé fébrile isolé. Cette éventualité a été notée chez 34 malades. Exbrayat signale aussi la fréquence d'une telle pauvreté symptomatique dans les méningites associées à une tuberculose miliaire. La détermination arachnoïdienne peut même être alors absolument latente. Chez un de nos malades, elle n'a été décelée que grâce à un contrôle systématique du L. C. R. Ce fait doit s'inscrire contre l'opinion de certains auteurs qui déconseillent les explorations rachidiennes trop fréquentes au cours des granulies.

2° *Les L. C. R. atypiques.*

Leur éventualité est au moins aussi fréquente. Ici encore on peut distinguer les anomalies de la formule liquidienne et l'absence de perturbations, cette dernière est rare. Léchelle signale les L. C. R. normaux du point de vue chimique et cytologique. A vrai dire, nous n'avons jamais observé une telle carence ; il est habituel, par contre, de noter l'absence d'une modification isolée. L'albumine, beaucoup plus souvent le sucre et les chlorures peuvent avoir un taux normal. Nous avons déjà mentionné enfin, l'infidélité des méthodes destinées à la recherche du B. K.

Les anomalies de la formule liquidienne classique sont beaucoup plus intéressantes et nous retiendront plus longtemps car, jusqu'à ce jour, elles n'ont été que rarement signalées. Nous envisagerons successivement :

a) *L'hémorragie méningée* : bien qu'exceptionnelle, elle est parfois la manifestation initiale de la méningite tuberculeuse ; Lortat-Jacob et Sabareanu en rapportent un cas. En 1907, Villaret et Tixier consacrent aux hémorragies méningées tuberculeuses une revue générale à propos de deux observations. Nous avons pu en observer quatre cas, chez une adolescente, chez un enfant et chez deux adultes ; l'un d'eux présentait par ailleurs un syndrome hémorragique grave en rapport avec une hypoprothrombinémie. Il ne semble pas que l'hémorragie méningée ait une valeur pronostique particulière, sauf si elle est l'expression d'une atteinte plexuelle prédominante.

b) *Le syndrome de Froin* : il n'est pas une nouveauté en matière de tuberculose méningée et la littérature médicale antérieure à la streptomycothérapie en comporte de nombreux exemples (Vottero et Bonavia ; Hendtlass et Gare ; Bonoli ; Patoir, Warembourg, Cornille et Christiaens ; Moreau, Boudin, Cler et Graveleau ; Thurel, etc...). Nous l'avons observé cinq fois avant tout traitement. Le L. C. R. lombaire s'écoule alors sous faible pression ; il est xanthochromique, coagule en masse et renferme une quantité inhabituelle d'albumine. A deux reprises, l'albuminorachie s'élevait jusqu'à 40 grammes par litre. Chez trois de ces malades, l'exploration rachidienne lipidolée a confirmé l'existence d'un obstacle arachnoïdien.

c) *Les formules à prédominance de polynucléaires*. Mentionnées en 1907 par N. Nastase dans 3 cas sur un total de 51 examens, il semble qu'il s'agisse de formules de début. La rareté avec laquelle on les décèle indiquerait que la méningite tuberculeuse est exceptionnellement dépistée dès les premiers jours. Massias en compte 13 cas en 1947, nous-même avons observé une telle polynucléose chez trois malades.

d) *La positivité des réactions de Bordet-Wassermann* constitue une éventualité rare, déjà signalée par plusieurs auteurs (Zadek ; Schaffle et Riesenbergl), et sur laquelle nous reviendrons ultérieurement, nous devons mentionner son existence chez trois de nos malades. Dans un cas coexistaient une méningite syphilitique et une méningite tuberculeuse ; les mêmes réactions étaient alors positives dans le sang de la malade et chez son mari. Par contre chez deux autres sujets, la positivité n'existait que dans le L. C. R. alors que les réactions sérologiques demeuraient absolument négatives.

B. — LES ÉLÉMENTS DE PRÉSUMPTION.

Les atypies cliniques et liquidiennes que nous venons d'énumérer, et en particulier les formes frustes dont la pauvreté séméiologique s'associe à un défaut de perturbations du L. C. R., rendent souvent indispensable la recherche de ses éléments. En effet, la nature tuberculeuse des manifestations inhabituelles peut au contraire et de façon paradoxale être plus facilement soupçonnée.

Certains des éléments de présomption sont actuellement bien connus, d'autres n'ont encore fait l'objet que d'études incomplètes et fragmentaires : nous insisterons surtout sur ces derniers.

1° *Les réactions d'allergie tuberculinique*, cuti- et intradermo-réactions se sont avérées constamment positives. Leur valeur est du reste assez limitée, sauf chez l'enfant. Dans ce cas, la notion d'un virage récent peut être particulièrement instructive.

2° *Le contexte clinique* propose des données souvent intéressantes mais parfois trompeuses. Nous avons envisagé, dans l'étude des notions étiologiques, les foyers tuberculeux antérieurs à la détermination méningée ; cette dernière survenant chez un malade déjà tuberculeux peut évidemment reconnaître une même étiologie. Nous ne devons pas ignorer cependant la possibilité d'épisodes curables fréquents chez l'enfant au moment de la primo-infection ou au cours de la granulie.

3° *La radiographie pulmonaire* : mis à part les cas où elle confirme l'existence de lésions tertiaires, qui d'ailleurs sont en général connues et souvent traitées, sa réalisation systématique peut apporter un élément de présomption intéressant. *Les images miliaires* ainsi révélées, contemporaines de l'envahissement méningé et que nous avons découvertes chez 19 malades, sont les plus évocatrices. Il peut s'agir soit d'une miliaire franche, soit dans certains cas d'images réticulo-granitées (Debré) qui paraissent être le stade initial de la dissémination granulique.

Les images de complexe primaire ou les opacités ganglionnaires isolées se retrouvent avec une fréquence particulière chez l'enfant. Elles doivent avoir un aspect suffisamment frais pour pouvoir être prises en considération. De telles images existaient à l'état pur dans 25 cas. Chez certains autres malades elles s'associaient à une miliaire typique. Signalons enfin la découverte dans un cas de foyers post-primaires de Simon en voie de cicatrisation.

4° *L'examen ophtalmoscopique* peut aussi révéler l'existence d'une dissémination bacillaire. On constate alors la présence d'altérations choroïdiennes à type de granulations (tubercules de Bouchut). Ces lésions existaient chez sept de nos malades seulement et nous sommes donc loin des pourcentages classiques qui sont de l'ordre de 25 % (Monbrun et Lavat). Si nous précisons que ces granulations ont été trouvées chez des sujets présentant par ailleurs une miliaire pulmonaire, il est facile de conclure à l'infidélité de l'examen ophtalmoscopique.

D'autres images moins évocatrices peuvent aussi être mises en évidence : l'œdème et la stase papillaires. Il s'agit là de lésions fugaces, de caractère inflammatoire, que nous avons observées chez douze malades. La pâleur papillaire enfin est extrêmement rare : nous ne l'avons notée que dans deux cas.

5° *L'examen histologique du foie*, prélevé par ponction-biopsie est une méthode simple, toujours réalisable même si le foie est normal (voie trans-thoracique, L. Bertrand). Janbon, Cazal et Bertrand ont récemment insisté sur son intérêt diagnostique et pathogénique au cours des tuberculoses miliaires. L'examen du foie permet en effet de déceler, en cas de dissémination hémotogène, des lésions tuberculeuses folliculaires. De telles lésions ont pu être retrouvées chez certains méningitiques, parfois isolées, le plus souvent cependant en coexistence avec une image miliaire des poumons. De toutes façons, la découverte de follicules hépatiques constitue un élément de valeur indiscutable si le diagnostic est par ailleurs hésitant.

6° *Le tracé électro-encéphalographique* : son importance semble avoir été ignorée jusqu'ici par beaucoup d'auteurs. Il peut non seulement fournir des indications d'ordre pronostique mais aussi aider au diagnostic précoce. L'électro-encéphalographie s'est à l'heure actuelle intéressée surtout à la tuberculose méningée de l'enfant : d'interprétation discutée, les tracés de méningite tuberculeuse ont été étudiés en premier lieu par l'école montpelliéraine (Euzière, Chaptal et Passouant), par l'école parisienne (Lerique-Kœchlin, Tenart, Brissaud et Nekorocheff), plus récemment par Benhamou, Courjon et leurs collaborateurs. Nos enregistrements ont été effectués en dérivations bipolaires jumelées, fronto-précentrale, précentrale-pariétale et pariéto-occipitale (1). L'enregistrement simple a été complété, dans chaque cas, par une épreuve de sensibilisation, en l'occurrence l'hyperpnée, qui a parfois révélé des anomalies importantes ; chez d'autres malades elle a simplement accentué les perturbations pré-existantes.

Les tracés de début enregistrés chez 17 malades peuvent se diviser de la façon suivante :

a) Les tracés normaux que les épreuves de sensibilisation elles-mêmes ne parviennent pas à perturber, sont au nombre de cinq.

b) Les tracés peu perturbés, au nombre de quatre, présentent tous des anomalies du même ordre que révèle une sensibilisation par l'épreuve d'hyperpnée, la seule qui ait été utilisée étant donnée la fragilité méningo-encéphalique des malades et le danger qu'aurait pu entraîner une épreuve plus active (sommeil artificiel). Elle fait apparaître une animation des tracés ; le rythme de base présente une tendance nette à la diffusion antérieure et se surcharge d'ondes lentes de type thêta, plus rarement de type delta, dans toutes les dérivations, prédominant cependant en temporo-occipitale.

c) Les tracés perturbés spontanément anormaux sont plus nombreux puisque nous en avons relevé 8 sur un total de 17. Il peut s'agir d'une surcharge du rythme alfa par des ondes plus lentes du type delta ou

(1) Ils ont été réalisés au centre d'E. E. G. (Professeur Euzière) sous la direction du Professeur agrégé Passouant.

seulement théta : ces ondes lentes diffuses sont le plus souvent irrégulières (fig. 1). Dans d'autres cas, le rythme alfa a totalement disparu, le tracé est plat, le fond de rythme lent. En réalité ces tracés anormaux n'apportent pas de renseignements très appréciables, ils surviennent, en effet, chez des sujets comateux ou dont la conscience est plus ou moins obtuse et traduisent sans doute un état de souffrance méningo-encéphalique diffuse que la clinique seule permet déjà d'objectiver.

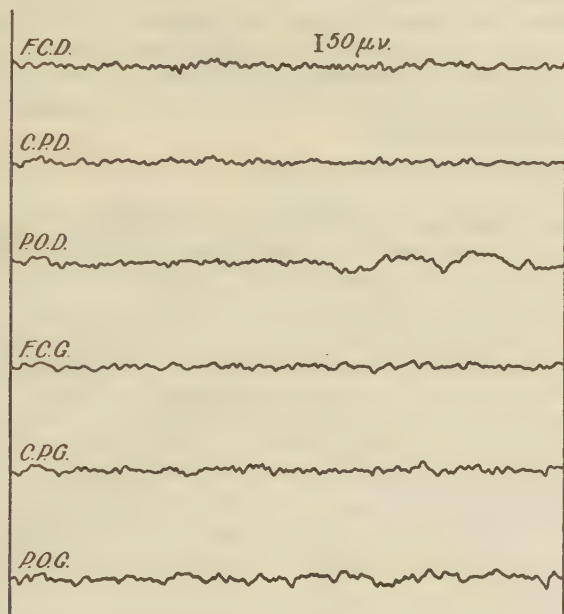


FIG. 1. — Tracé E. E. G. de la phase initiale, très perturbé. Intrication de rythme alpha rare, de rythme théta (4 à 6 c/s) et de quelques ondes delta surchargées d'alpha. Les anomalies sont diffuses.

Il existe une différence très précise entre les tracés de début chez l'enfant, très souvent perturbés, et ceux de l'adulte, normaux ou pouvant être considérés comme tels dans 50 % des cas. Cette différence tient vraisemblablement à une véritable « inhibition corticale » qui est sous la dépendance de la maturité des centres nerveux. Son défaut chez l'enfant laisse aux perturbations électroencéphalographiques toute leur possibilité d'expression, spontanée ou provoquée, car l'enfant, plus que l'adulte, est très sensible aux épreuves d'hyperpnée. Il est très rare enfin de mettre en évidence à la phase initiale des anomalies E. E. G. plus importantes, analogues à celles que nous décrirons ultérieurement, et qui traduisent l'existence d'un processus méningo-cortical ou méningo-diencéphalique.

7° *L'exploration encéphalographique des espaces arachnoïdiens et des ventricules* est une méthode jusqu'ici très critiquée dont l'intérêt est

cependant indéniable (1). Nous l'envisagerons plus longuement à propos des manifestations radiologiques de la tuberculose méningée traitée. A la phase initiale, l'encéphalographie gazeuse nous a fourni dans dix cas des résultats intéressants. Chez deux malades, une hydrocéphalie librement communicante a pu être ainsi dépistée ; chez les huit autres, nous avons décelé une hydrocéphalie communicante bloquée à la base, correspondant au classique syndrome de Cairns (fig. 2, voir p. 65). De telles images traduisent l'existence de lésions cisternales, de nature probablement caséuse et dont l'origine tuberculeuse doit évidemment être soupçonnée ; nous ne pouvons malheureusement fournir des éléments de comparaison avec les images obtenues dans d'autres états méningés aigus. La localisation élective des lésions à la base constitue cependant une présomption indiscutable.

**

Tels sont, rapidement énumérés, les éléments sur lesquels il est possible d'étayer un diagnostic de tuberculose méningée, en l'absence de données cliniques ou liquidienues plus précises. Nous avons insisté essentiellement sur ceux qui nous paraissent les plus importants, faisant abstraction de certaines explorations moins courantes et moins utiles (2). C'est ainsi que les auteurs anglais et italiens préconisent la recherche des globulines dans le L. C. R. par la réaction de Pandy. Nous n'avons pratiqué cette dernière que très rarement et nous ne pouvons en faire état. Damade et Dulong de Rosnay insistent également sur l'importance du dosage de la streptomycine dans le L. C. R. dès les premiers jours de traitement. Un taux supérieur à 1 γ serait pour eux une présomption en faveur de la nature tuberculeuse d'une réaction méningée ; la précocité d'une telle perturbation n'est cependant pas constante.

Les éléments que nous venons d'envisager ont tous un intérêt certain. Pris isolément, ils sont sans doute incapables de préciser un diagnostic hésitant, on doit donc dans ce cas s'appuyer sur un véritable faisceau de présomptions dont aucune n'est à dédaigner.

Les manifestations atypiques, quand on est averti de leur existence, peuvent elles-mêmes s'ajouter aux éléments précédents ; à plusieurs reprises, de façon apparemment paradoxale, elles ont facilité le diagnostic précoce au lieu de l'égérer.

(1) Nous avons mentionné ci-dessus l'avantage considérable que peut avoir une telle méthode dans la recherche des B.K. ; elle seule permet d'obtenir à coup sûr le L. C. R. de la base où ces derniers se localisent électivement.

(2) Signalons encore l'intérêt de la vitesse de diffusion du radio-sodium ^{24}Na (TUBIANA, BENDA et CONSTANS : *Rev. Neurol.*, 1951, 85, 17-35) dans le liquide lombaire après injection veineuse. Contrairement à ce que l'on observe à l'état normal, la concentration dans le liquide lombaire est trois fois plus élevée que dans le liquide ventriculaire au cours de la méningite tuberculeuse. Une telle méthode d'exploration semble avoir également un certain intérêt pour la découverte des blocages spinaux.

CHAPITRE III

ASPECTS DE LA TUBERCULOSE MÉNINGÉE TRAITÉE PAR LA STREPTOMYCINE

Avant la streptomycothérapie, l'attention avait été rarement attirée sur les manifestations névraïques de la tuberculose méningée. De telles formes « anormales », considérées comme exceptionnelles, étaient mentionnées à titre de curiosités. Orienté depuis longtemps déjà par notre Maître le professeur M. Janbon et par le docteur L. Bertrand, vers l'étude de ces aspects méningo-encéphaliques ou méningo-médullaires, nous nous sommes attachés à préciser leur traduction clinique et les éléments de leur diagnostic. Le résultat de nos recherches fait l'objet de l'étude qui va suivre, envisagée sous un angle strictement analytique. Les signes cliniques méritent une attention toute particulière et nous les exposerons en premier lieu, les manifestations liquidiennes et radiologiques suivront logiquement l'étude séméiologique ; nous étudierons en terminant les aspects ophtalmoscopiques et électro-encéphalographiques qui expriment électivement la souffrance des centres encéphaliques. Nous passons, bien entendu, sous silence certaines manifestations, cliniques ou liquidiennes, habituelles, actuellement trop connues pour qu'il soit utile de les rappeler encore. Nous ne prétendons en effet pas faire une revue générale de tous les signes observés au cours de l'évolution de la tuberculose méningée traitée. Dans de nombreux cas la symptomatologie initiale disparaît rapidement et le tableau clinique reste très « impersonnel » ; il s'agit alors des véritables « méningites chroniques » qui évoluent de longs mois « sans histoire » dans les services de streptomycothérapie. L'affection dans de tels cas ne conserve plus qu'une expression liquidienne ; la guérison n'en est cependant pas assurée et la rechute ou la reprise évolutive peuvent se signaler de façon brutale. Seuls nous intéressent les groupements symptomatiques ou les symptômes isolés qui évoquent d'emblée ou lors de ces reprises une atteinte ou une souffrance de l'axe nerveux.

I. Les manifestations cliniques

Leur polymorphisme rend leur classement extrêmement difficile. Certaines, par leur fréquence, méritent d'être envisagées avec une attention toute particulière ; il n'en reste pas moins vrai que les manifestations rares présentent aussi un réel intérêt. Il est difficile d'autre part de classer les signes cliniques d'après leur date d'apparition, tels d'entre eux pouvant apparaître soit au début, soit à la fin de la maladie. Pour toutes ces raisons, nous préférons adopter une classification purement séméiologique, sans perdre conscience des imperfections qu'elle peut comporter.

1° LE SYNDROME D'HYPERTENSION INTRA-CRANIENNE tel qu'il est décrit classiquement constitue la manifestation la plus banale de la tuberculose méningée. On le retrouve en effet à la phase de début avec une constance remarquable, comme d'ailleurs dans toute méningite aiguë ; sa disparition, rapide, sous l'effet du traitement, survient en quelques jours.

Plus intéressant, et posant des problèmes d'ordre physiopathologique plus complexes, est le syndrome d'hypertension intra-cranienne apparaissant en cours de traitement streptomycinique à des phases variables de l'évolution ; nous l'avons vu survenir dans de telles conditions chez 16 malades en dehors de toute autre symptomatologie encéphalique. Précoces (50^e jour dans un cas) ou tardifs (plusieurs mois après le début de la maladie) les *céphalées* et les *vomissements* qui sont ses manifestations essentielles ne comportent pas toujours un pronostic identique. Dans trois cas en effet, ces signes étaient la traduction d'une poussée évolutive qui s'exprimait par ailleurs sur le plan liquidien, ils ont rapidement disparu par la suite, après la reprise des injections de streptomycine intra-rachidiennes. Chez deux de ces trois malades, le contrôle radiologique montrait alors une très discrète hydrocéphalie. Nous pourrions interpréter leur poussée d'hypertension intra-crânienne comme étant en relation avec un œdème cérébral, cette hypothèse paraît d'autant plus vraisemblable que dans un cas, la simple trépano-ponction, suivie de ventriculographie a fait très vite rétrocéder les phénomènes. Le troisième sujet avait au contraire une hydrocéphalie importante et la rémission clinique n'a été chez lui que temporaire. Tous les autres malades ont présenté une poussée d'hypertension intra-crânienne terminale évoluant vers une aggravation progressive, malgré les injections de solutions hypertoniques et malgré les tentatives de drainage neuro-chirurgical. Un état de coma s'est rapidement installé, précédant de peu l'issue fatale, la plupart de ces malades étaient porteurs d'une hydrocéphalie. Nous avons volontairement omis de placer ici, à côté des céphalées et des vomissements, les *signes ophtalmoscopiques de l'H. I. C.* Leur inconstance est en effet tout à fait remarquable, en particulier dans les syndromes d'H. I. C. passagers de pronostic favorable. Dans les autres cas, œdème et stase papillaires seraient peut-être plus constants, du moins d'après nos constatations. L'interprétation de tels faits, qui sont évidemment en opposition avec les données classiques, mérite une étude

plus détaillée ; de toutes façons, quand les signes ophtalmologiques s'associent aux manifestations cliniques de l'H. I. C., ils conservent toute leur valeur mais leur absence fréquente et apparemment paradoxale ne doit pas faire exclure ce diagnostic, bien au contraire, pour des raisons que nous verrons plus loin. Nous rangeons d'autre part, à côté des signes habituels, une manifestation clinique rare qu'il ne nous a été donné d'observer qu'une seule fois et qui, incontestablement, traduit aussi une H. I. C. : *l'écoulement du liquide céphalo-rachidien par les fosses nasales*. Un tel signe, apparu chez notre malade immédiatement après sa mort, a été déjà signalé par Vigouroux (1909) en dehors de la méningite tuberculeuse, cet auteur l'interprète comme étant sous la dépendance d'une hydrocéphalie. Il semble, bien que nous n'ayons pas eu le contrôle anatomique de ce cas, que la même cause puisse être envisagée pour lui.

Il est bien évident que l'H. I. C. s'accompagne dans tous nos cas d'une augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien. Nous devons cependant mentionner les chiffres d'hypertension véritablement exceptionnels obtenus chez deux malades et qui sont de l'ordre de 80 et 100 cm d'eau au manomètre de Claude en position couchée. Une telle élévation a été constatée peu de temps avant la mort des malades, qui est survenue dans un tableau d'engorgement occipital ou temporal.

2° LES TROUBLES PSYCHIQUES sont pratiquement du même ordre que ceux observés au cours de la phase initiale.

a) *Les troubles de la conscience*, particulièrement fréquents, peuvent survenir à des périodes variables de l'évolution. Allant de la *simple apathie* (Craig) au *coma* le plus profond en passant par tous les états intermédiaires de somnolence ou d'obnubilation, ces troubles n'impliquent pas par eux-mêmes un pronostic inexorablement fatal. Comme l'ont montré Mollaret, puis Sedallian, le coma précoce est susceptible de régresser, alors que la méningite la plus banale peut évoluer selon le mode suraigu qu'ont décrit Sedallian et ses collaborateurs. Parmi neuf malades ayant présenté un coma dès les premiers jours du traitement, un seul cependant a ultérieurement guéri, quatre autres sont morts très rapidement sans que la streptomycine ait pu agir sur leur état. Dans les autres cas, l'issue fatale s'est produite au bout d'un mois d'évolution. Tout différent est le coma secondaire, manifestation d'une rechute ou d'une reprise évolutive qui apparaît de façon progressive, succédant souvent au syndrome d'hypertension intra-cranienne. De tels malades deviennent somnolents, présentent du gâtisme et peu à peu la perte de conscience devient totale : la mort survient alors inexorablement, dans un délai très bref. Nous avons ainsi observé chez vingt-cinq malades traités, au bout de quelques semaines, parfois de plusieurs mois d'évolution, l'installation d'un coma de plus en plus profond.

D'autres troubles de la conscience tels que la *confusion mentale* ou la *désorientation* méritent, pensons-nous, d'être isolés des précédents, d'une façon un peu artificielle peut-être, mais qui stigmatise leur diffé-

rence du point de vue pronostique. Leur apparition exprime certes un état de souffrance cérébrale diffuse et ils surviennent dans plus de la moitié des cas au moment où l'état du malade s'aggrave. Cependant, leur substratum organique, encore ignoré, ne paraît pas être en relation directe avec le mécanisme de la mort. Cette dernière a été précédée en effet dans tous nos cas par l'apparition de la souffrance des centres vitaux, diencéphaliques et bulbaires. Il convient cependant de ne pas assimiler à ces troubles mentaux du début ceux qui surviennent, absolument stéréotypés, à la phase terminale en même temps que les signes « d'irritation végétative » (Tardieu). Les manifestations psychiques initiales présentent d'autre part une indiscutable tendance à la régression sous l'effet du traitement antibiotique. Nous devons reconnaître enfin que les troubles mentaux les plus importants ont été observés dès le début de la maladie chez des sujets qui ont ultérieurement guéri. Pour toutes ces raisons donc, ils ne paraissent jouer aucun rôle dans l'établissement du pronostic. Fouquet et Scherrer ont fait récemment une étude psychiatrique très complète de la tuberculose méningée. La plupart des malades présentent, pensent-ils, des manifestations dont les deux éléments primordiaux sont les troubles du tonus psychique global et les troubles de l'humeur. Nous n'osons pas prétendre, à propos de nos observations, vérifier l'exactitude de leurs constatations. Nous nous contentons de grouper ici seize malades chez lesquels, soit au début, soit à la période préterminale de l'évolution, nous avons observé des manifestations psychopathiques. L'élément pratiquement constant et qui domine la symptomatologie psychiatrique de la tuberculose méningée est l'état de *confusion mentale*. Nous ne retrouvons pas chez nos seize malades la richesse séméiologique que décrivent Fouquet et Scherrer et, du reste, nous n'avons pas poussé aussi loin qu'eux l'analyse psychiatrique.

De l'étude succincte que nous avons pu faire ressort la fréquence toute particulière de la *désorientation temporo-spatiale* qui s'observe au début de la tuberculose méningée, plus rarement au cours des poussées évolutives terminales. Quand elle existe d'emblée, elle peut persister longtemps, ainsi que nous l'avons précisé antérieurement, chez une malade, nous ne l'avons vu disparaître qu'après plusieurs mois de traitement.

b) *L'agitation psycho-motrice* accompagne parfois l'état de désorientation : il s'agit alors semble-t-il d'une accentuation de l'hostilité qui est habituelle au moins au début de la méningite. Cet état d'agitation était particulièrement important chez une de nos malades et a d'ailleurs nécessité son internement. Voici un résumé de cette observation :

Observation 11.341 : Méningite tuberculeuse d'apparence primitive avec arachnoïdite spinale basse précoce et hydrocéphalie communicante bloquée à la base (syndrome de Cairns) tardivement dépistée. Apparition de troubles psychiques nécessitant l'internement au 17^e mois. Traitement très prolongé. Guérison apparente deux ans après le début.

R... Léontine, âgée de 21 ans est admise à la Clinique Pasteur le 21 mai 1948 au 15^e jour environ de sa méningite tuberculeuse. Le syndrome méningé fébrile au début s'accompagne d'agitation et de paralysie des deux moteurs oculaires externes. Formule liquidienne caractéristique. B. K. découverts par culture du L. C. R. sur milieu de Löwenstein. Au 6^e jour du traitement (2 gr de streptomycine par voie générale, 0 gr 10 par voie rachidienne pendant 10 jours et 0 gr 05 les 15 jours suivants) apparaissent une hémiplegie droite fugace et une hémichorée gauche. Une arachnoidite lombo-sacrée se traduisant cliniquement par une paraparésie avec sciatalgies est affirmée au 50^e jour par une myélographie lipiodolée. Durant toute l'évolution, la malade présente un état de nervosisme et d'hostilité très marqué. Elle quitte d'ailleurs volontairement l'hôpital après six mois de traitement, son L. C. R. restant perturbé au-dessus du blocage. A ce moment-là existe une atrophie optique. Son tracé électro-encéphalographique est plat, sans autre anomalie.

Pendant 10 mois, la malade reste sans traitement. Elle vit chez elle, très agitée, présentant des mouvements involontaires désordonnés.

Nous la revoyons en octobre 1949, donc 17 mois après le début de sa maladie. C'est alors une malade atteinte de cécité avec atrophie optique. Son L. C. R. est encore perturbé. Elle est complètement désorientée dans l'espace et le temps et présente de la fabulation incohérente. Une encéphalographie gazeuse révèle un blocage de la partie antérieure des lacs de la base avec hydrocéphalie quadri-ventriculaire importante. Le traitement streptomycinique est repris par voie générale mais quelques jours plus tard, la malade devient de plus en plus agitée, hurle sans cesse, frappe son entourage et un internement devient nécessaire. Au bout de six mois, redevenue calme elle quitte l'asile ; son L. C. R. est alors normal. Il est possible de parler chez elle de guérison momentanée.

Cette histoire clinique, émaillée de troubles psychiques démontre bien l'importance que peuvent prendre ces derniers, mais confirme l'opinion émise plus haut : malgré sa psychose notre malade a guéri, après une évolution très longue ; on ne peut donc tirer de conclusions d'ordre pronostique de ces manifestations psychiatriques.

A côté des troubles fréquents que nous venons de citer, beaucoup d'autres manifestations, plus rares il est vrai, peuvent apparaître : nous avons ainsi observé des délires non systématisés épisodiques, des déficits mnésiques toujours discrets, des stéréotypies verbales, des hallucinations et un cas de mutisme prolongé. L'interprétation de ces troubles psychiques, nous échappe entièrement. Bornons-nous à constater que dans l'observation exposée plus haut et chez huit autres malades existait, comme d'ailleurs sans doute dans certaines observations de Fouquet et Scherrer, une perturbation de la circulation encéphalique du L. C. R., en l'occurrence une hydrocéphalie par blocage de la base.

3° LES MANIFESTATIONS MOTRICES corticales que nous avons pu constater sont essentiellement des *hémiplegies* ; comme les manifestations précédemment décrites, elles surviennent soit au début de la méningite tuberculeuse et disparaissent alors rapidement, soit à la période terminale. Sur 12 cas observés, 4 sont des hémiplegies du début ; les huit

autres ont apparu après plusieurs mois d'évolution, en même temps que le syndrome d'hypertension intra-crânienne, précédant l'abolition de la conscience. Nous n'envisageons bien entendu, ici, que les hémiplésies consécutives à une atteinte de l'aire motrice, laissant de côté les hémiplésies spinales d'ailleurs moins fréquentes. Cette atteinte de l'aire motrice peut être élective. Dans un cas cependant, au déficit moteur s'associait un réflexe de préhension très net, traduisant l'extension du processus inhibiteur (ou destructeur) vers la partie supérieure de l'aire pré-motrice (aire 6 A). Le tracé E. E. G. de cette même malade exprimait d'ailleurs une souffrance diffuse et élective de tout l'hémisphère intéressé.

La déviation conjuguée de la tête et des yeux pourrait aussi se ranger parmi les manifestations motrices puisqu'elle dépend d'une lésion de l'aire pré-motrice et plus spécialement de l'aire 6 α β selon Beevor et Horsley (subdivision des Vogts). Sa fugacité et l'absence de foyer lésionnel précis (tuberculome) dans les cas vérifiés à l'autopsie nous inciteraient à penser qu'elle est en rapport avec un œdème cérébral. Il est plus probable qu'elle exprime une souffrance de centres sous-corticaux, ainsi que l'indique le contexte clinique ; nous reviendrons plus loin sur ce point.

4° LES MANIFESTATIONS EXTRA-PYRAMIDALES s'observent avec une fréquence moindre. Trois de nos malades ont présenté, à la période terminale de leur évolution, un *syndrome akineto-hypertonique* complet. Chez l'un d'eux, aux signes parkinsoniens s'associait une boulimie traduisant l'extension du processus lésionnel aux noyaux hypothalamiques ou, selon l'interprétation de P. Levin, vers la surface orbitaire du lobe frontal. Nous n'avons malheureusement pu vérifier anatomiquement ces deux hypothèses. Deux autres malades ont eu, au début de leur tuberculose méningée, des manifestations choréo-arthérotiques. L'une d'elles (obs. 11.341 déjà citée) présentait une hémichorée qui a longtemps persisté et qui s'associait à une hémiparésie contro-latérale.

5° LES SIGNES DE SOUFFRANCE HYPOTHALAMIQUE, contrairement aux précédents, ont une valeur pronostique certaine. Il est malheureusement difficile de distinguer, dans l'ensemble des signes qui nous restent à envisager, les manifestations hypothalamiques de celles appartenant à une souffrance des centres sous-jacents. Notre classification sera donc en grande partie artificielle, dictée par un esprit de schématisation.

Certains troubles cependant paraissent reconnaître une origine diencephalique précise ; ce sont essentiellement les *perturbations métaboliques* susceptibles de réaliser deux syndromes foncièrement différents :

— *l'obésité*, simple ou associée à un certain degré d'hypogénitalisme et revêtant alors l'aspect du syndrome de Babinski-Fröhlich, était très nette chez deux malades. Fait particulier, dans ces deux cas l'obésité est apparue après cessation du traitement, au moment de la guérison. Du reste, la majorité des malades guéris semblent présenter une

certaine tendance à l'embonpoint sans que l'on puisse parler véritablement chez eux d'obésité. Ces faits sont à rapprocher de ceux décrits récemment par A. Weill au décours des états tuberculeux en général.

— la *cachexie*, par contre a un pronostic beaucoup plus fâcheux. Nous n'envisageons ici que les états de maigreur extrême, éliminant de ce cadre les simples amaigrissements en rapport avec le début de la tuberculose méningée ou avec une poussée évolutive. La cachexie que nous retrouvons chez quinze malades s'installe à la période terminale et évolue rapidement. A son origine, on doit rechercher une autre cause que la simple inanition dépendant de l'état comateux ou subcomateux, il s'agit manifestement de troubles métaboliques en rapport avec une lésion des centres hypothalamiques : nous avons pu du reste en avoir la preuve anatomique dans deux cas. Les obésités auraient peut-être une origine identique ainsi que semblent le démontrer les tracés E.E.G. mais nous reviendrons ultérieurement sur l'interprétation de ces troubles.

La boulimie, déjà signalée, l'hématémèse sine materia, la carphologie, l'explosion d'escarres disséminées, les syndromes cushingoïdes avec vergetures pourpres constituent des manifestations exceptionnelles. L'hypersomnie est difficile à distinguer des états précomateux. D'autres dysrégulations, en particulier thermiques, se rencontrent plus fréquemment mais, étant donné leur apparition brutale et l'interférence des centres végétatifs sous-jacents à leur origine, nous préférons les incorporer aux troubles exprimant une souffrance de ces derniers.

Il reste à envisager une manifestation rare de la souffrance diencephalique dont l'origine reste encore imprécise : *les crises de tétanie*. Cette tétanie d'allure neurogène pose en effet un problème pathogénique difficile que nous avons essayé d'aborder à la lumière des deux observations suivantes.

Observation 11.865 (1) : Méningite tuberculeuse secondaire à une bacillose polyviscérale. Crises tétaniques avec légère hypocalcémie au 25^e jour du traitement. Hydrocéphalie type Cairns. Mort au 40^e jour après manifestations psychiques.

A... Yvette, âgée de 20 ans, nous est adressée le 15 avril 1949 pour une méningite tuberculeuse dont le traitement streptomycinique est déjà entrepris depuis 10 jours. Ses antécédents sont particulièrement évocateurs puisqu'elle a présenté successivement une pleurésie séro-fibrineuse bilatérale en 1946, un mal de Pott dorso-lombaire et enfin une tuberculose génitale qui a nécessité une salpingectomie bilatérale en 1948, à la suite d'une grossesse. La malade séjourne dans un sanatorium marin depuis le mois de février 1949, lorsqu'un syndrome méningé fébrile apparaît vers la fin du mois d'avril. Son L. C. R. contient alors 1 gr 30 d'albumine et 178 éléments. Avant son entrée, le trai-

(1) Observation déjà publiée avec M. JANBON, L. BERTRAND et P. VINCENT, *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 10 juin 1949.

tement par streptomycine a été déjà entrepris : elle a reçu 10 injections intra-rachidiennes à 0 gr 10 et 2 gr par jour par voie générale.

Nous constatons dès l'arrivée un syndrome méningé fébrile assez pur, sans manifestation neurologique. Le L. C. R. renferme 1 gr 50 d'albumine et 38 lymphocytes. La dose de 2 gr de streptomycine par voie générale est seule maintenue ; les injections intra-rachidiennes sont interrompues. Dix jours plus tard, l'apparition de vomissements incoercibles et l'aggravation de la formule du L. C. R. motivent la reprise des injections arachnoïdiennes de streptomycine (en injections lombaires quotidiennes de 0 gr 05, pendant six jours). La persistance des vomissements à la fin de ces dernières nous incite à rechercher une distension ventriculaire : effectivement, une encéphalographie gazeuse (par voie cisternale) montre une hydrocéphalie « non communicante » par blocage de la citerne optochiasmatique ; on constate d'ailleurs un œdème papillaire bilatéral.

Trois jours plus tard apparaissent les premières crises tétaniques. La malade éprouve une sensation de chaleur très vive au niveau de la face et des fourmillements douloureux des extrémités. Les avant-bras sont contracturés avec « mains d'accoucheur » typiques ; les pieds sont en équinisme forcé. Ces crises cèdent spontanément en quinze minutes environ mais se renouvellent tous les jours. Entre les crises, on met en évidence un signe de Chvostek et un signe de Trousseau bilatéraux. La calcémie vérifiée à plusieurs reprises, pendant ou entre les crises, est toujours de l'ordre de 80 milligrammes par litre. La réserve alcaline est de 55 cm³ de CO₂. Le tracé électro-encéphalographique montre la substitution au rythme alfa d'un rythme lent diffusé et fait de l'intrication de deux rythmes : un rythme thêta à 5/7 c/s et un rythme diffus delta à 3/4 c/s. L'hyperpnée fait apparaître un rythme delta de 2 c/s. Etant donnée l'existence de cette dysrythmie lente, on juge inutile de pratiquer une épreuve d'hypocalcémie pendant l'enregistrement.

Les injections veineuses de calcium à forte dose n'améliorent pas les crises et n'empêchent pas l'installation d'un véritable état de mal tétanique ; pendant 15 jours, les accès se succèdent presque sans arrêt entrecoupés de vomissements incoercibles et de céphalées. Le dosage du calcium rachidien n'a pu être réalisé. Le 24 mai, brutalement, apparaissent des troubles psychiques avec agitation et désorientation complète dans l'espace et dans le temps. Ses parents emportent la malade : elle devait mourir quelques jours plus tard après avoir présenté un hoquet incoercible ; les crises tétaniques et les vomissements ont persisté jusqu'à la fin.

Une telle observation évoque évidemment le rôle de la tuberculose méningo-encéphalique dans l'apparition des crises tétaniques.

Observation 12.682 (1) : Méningite tuberculeuse apparue au cours d'une miliaire hémotogène. Ventriculographie motivée au 3^e mois par un syndrome d'engagement temporal. Crises de tétanie sans hypocalcémie déclenchées par les injections liquides ou gazeuses intraventriculaires. Exitus par méningo-diencéphalite.

(1) Observation déjà publiée avec M. JANBON, L. BERTRAND, A. LÉVY et G. CARLL, *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 2 février 1951.

R... Elise, âgée de 19 ans, est traitée depuis le 14 juin 1950 pour une miliaire pulmonaire tuberculeuse. Celle-ci s'est manifestée immédiatement après un accouchement normal, au terme d'une grossesse elle-même compliquée au 3^e mois d'une pleurésie séro-fibrineuse. Polypnée, point de côté, pyrexie à 40°, tels sont les signes de début de l'affection actuelle confirmée par une radiographie thoracique. Il s'agit d'une miliaire de type hémotogène ainsi que le démontrent la dissémination hépatique vérifiée par ponction-biopsie et l'existence de tubercules choroïdiens de Bouchut. Le L.C.R. est normal. Le traitement streptomycinique est entrepris à la dose de 2 gr par jour par voie musculaire ; il paraît inefficace sur les courbes pondérale et thermique.

Au deuxième mois, apparaît brutalement un syndrome méningé clinique qui correspond à des perturbations liquidiennes assez frustes : 0 gr 40 d'albume, et 20 éléments (prédominance lymphocytaire). Malgré le peu de netteté de la détermination pie-mérienne, on adjoint au traitement par voie générale les injections intrarachidiennes de streptomycine (0 gr 05 par jour). Les modifications liquidiennes ne s'aggravent pas et cliniquement le syndrome méningé s'estompe.

Un mois plus tard, quelques heures après une rachicentèse, on assiste à la consultation brutale d'un état d'indifférence avec hoquet, tachycardie, déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche ; un état de mal convulsif succède rapidement à ces signes et fait bientôt place à un coma qui dure plus de 24 heures. La tension artérielle est nettement abaissée (7/4) alors que l'azotémie s'élève à 2 gr 35. Cet ensemble évoque naturellement une souffrance de la tige mais l'E.E.G. ne montre aucun signe de méningo-diencéphalite évolutive. Peut-être s'agit-il d'un engagement temporal. Une trépano-ponction est alors réalisée (Pr. agrégé Gros). Les ventricules sont facilement atteints et on introduit dans leur cavité 5 mmg de streptomycine. Ces injections sont renouvelées quotidiennement pendant 8 jours. C'est alors que survient brusquement la **première crise de tétanie** typique avec mains d'accoucheur, spasme carpopédal, qui dure 10 minutes et s'accompagne d'un délire doux. Il n'y a pas d'hyper-tension dans les ventricules au moment de la crise. Les divers dosages du calcium donnent les résultats suivants : calcémie : 90 mmg ; calcium ionisé : 38,40 mmg ; calcirachie : 30 mmg ; calcium ventriculaire : 46 mmg. Les taux du sodium et du potassium sanguins sont normaux. Entre les crises les signes de Chvostek et de Trousseau sont facilement mis en évidence. Le chlorure de calcium injecté par voie veineuse amène une atténuation de la crise. Diverses explorations complémentaires sont aussi réalisées : l'E.E.G. ne révèle pas de souffrance basale ; l'épreuve d'hypocalcémie provoquée à l'histamine n'entraîne aucun abaissement pathologique de la calcémie mais par contre **déclenche une crise tétanique** ; une hypersécrétion folliculinique est décelée par biopsie cyto-hormonale de l'endomètre ; une ventriculographie enfin montre un système ventriculaire de dimensions normales mais **fait encore apparaître une nouvelle crise typique**. Depuis ce moment-là, d'ailleurs, la malade n'a plus présenté de crise et tout signe de spasmodicité a disparu. L'exitus se produit cependant au 7^e mois précédé d'un ensemble de manifestations cliniques et E.E.G. évoquant une atteinte du diencéphale. L'examen anatomique confirme l'existence d'une arachnoidite fibro-caséuse de la base avec hydrocéphalie et hypothalamite. Il existe d'autre part une formation kystique postérieure.

Exceptionnelle avant l'antibiothérapie (Acuna et Bazan, Thiroloix et Miginiac), l'apparition d'une tétanie au cours de la tuberculose

méningée traitée par streptomycine constitue encore, peut-on dire, une curiosité dont l'interprétation revêt cependant un intérêt considérable. Il est facile de dénombrer les cas déjà décrits. Nous ne connaissons pour notre part, en dehors des deux exemples précédents, que les deux observations citées par Debré, Thieffry et Brissaud, les trois cas de Damade, Dulong de Rosnay et Dubreuil, enfin le cas de tétanie neurogène signalé par Minet, Linquette, Graux et Niquet. Déjà en 1949, nous interprétions notre première observation comme une tétanie d'origine diencéphalique secondaire à une atteinte tuberculeuse.

Tous ces cas ont entre eux un caractère commun : l'absence de perturbation de la calcémie ; la nature neurogène de la tétanie peut donc être invoquée. Cependant, Debré et Damade considèrent de tels faits comme des accidents d'intolérance ou de neurotoxicité médicamenteuse. Certains éléments nous manquent encore pour conclure sur un tel sujet ; nous y reviendrons plus loin (voir page 230).

6° LES SIGNES DE SOUFFRANCE DE LA TIGE CÉRÉBRALE apparaissent toujours à la phase préterminale de la maladie, leur valeur pronostique est donc très importante. Dans un but didactique, nous pouvons les séparer en deux groupes : l'un concerne les manifestations en rapport avec une atteinte des centres de la vie de relation ; les plus nombreuses, constituant le second groupe, sont l'expression d'une souffrance des centres végétatifs intra-axiaux. Pour ces derniers on peut évidemment se demander s'ils ne sont pas dus, au moins partiellement, à un dysfonctionnement hypothalamique ; leur survenue brutale qui évoque un processus mécanique et en particulier l'engagement temporal ou occipital est l'argument le plus certain qui puisse nous permettre de les envisager ici.

a) Dans le premier groupe, deux ordres de manifestations doivent être retenues :

— la *déviatio conjuguée* de la tête et des yeux, déjà mentionnée, existait chez cinq malades, associée à d'autres signes de souffrance du tronc cérébral. Elle fait partie du syndrome « du cône temporal » de Cl. Vincent, David et Thiebaut. Elle s'accompagne constamment d'un certain degré de raideur de la nuque très douloureuse et de ce fait difficilement réductible ; dans trois cas nous avons également noté l'association de signes pyramidaux unilatéraux.

— les *crises d'hypertonie* musculaire ont été observées chez dix malades, cinq enfants et cinq adultes, absolument identiques aux crises décrites par Kreindler et Diamant, plus récemment par Nayrac, Fontan, Goudemand et Clay. Il s'agit de crises d'hypertonie généralisée, à début et à terminaison brusques pendant lesquelles les membres se raidissent en hyperextension, la tête est rejetée en arrière, la surface occipitale rejoignant presque le tronc en opisthotonos. Ces crises précèdent de peu la mort et il semble qu'elles se produisent avec une fréquence de plus en plus grande au fur et à mesure de l'évolution. Elles surviennent très souvent sur un fond d'hypertonie permanente douloureuse de la nuque et des membres. Les auteurs lillois se refusent à

parler de crises de décérébration. Les manifestations de nos malades sont cependant calquées exactement sur les crises de rigidité décérébrée les plus typiques et s'associent dans tous les cas à des troubles végétatifs bulbaires. Ces deux éléments peuvent paraître suffisants pour que l'on puisse ranger ces crises dans le cadre des hypertonies de décérébration, tel que l'a conçu Sherrington. Si l'on s'en tient cependant à la définition de Mollaret et I. Bertrand attribuant à la rigidité décérébrée un caractère stable et permanent, de telles crises doivent être exclues de ce cadre ; il s'agit plutôt d'attitudes passagères de décérébration dues à la souffrance du tronc cérébral.

Les constatations nécropsiques faites chez cinq de nos malades nous apportent sur le mécanisme physiopathologique de ces crises des enseignements intéressants. Il s'agit manifestement dans ces cas de crises d'engagement occipital qui ont abouti à une issue fatale par des perturbations pratiquement isolées de l'hydraulique encéphalique. Voici une de ces observations :

Observation 11.142. Méningite tuberculeuse d'apparence primitive. Guérison apparente après huit mois de traitement. Rechute au bout d'un an avec hydrocéphalie de Cairns. Reprise du traitement mixte. Evolution progressive vers un syndrome d'hypertension intra-cranienne. Apparition et répétition de plus en plus fréquente de crises d'engagement avec hypertonie de décérébration. Exitus. Constatation nécropsique d'une arachnoïdite kystique de la fosse postérieure.

Jeune fille de 17 ans, qui présente en janvier 1948 un syndrome méningé fébrile d'apparence primitive avec paralysie des deux III^e paires crâniennes. L.C.R. caractéristique de tuberculose méningée avec présence de B.K. à l'examen direct. Un traitement mixte est entrepris (2 grs de streptomycine par voie générale et 0 gr. 10 par voie rachidienne tous les deux jours pendant un mois). Au bout de huit mois, la malade est apparemment guérie et le traitement est interrompu ; deux complications cependant ont apparu et persistent : une image d' « atrophie optique » bilatérale sans cécité et un blocage rachidien soupçonné par une dissociation entre les liquides lombaire et cisternal, affirmé par myélographie lipiodolée. Quatre mois plus tard, une rechute s'exprime par un syndrome d'H.I.C. fébrile. Le L.C.R. est à nouveau perturbé. Une encéphalographie gazeuse révèle une hydrocéphalie importante du type syndrome de Cairns avec blocage des citernes basales. L'E.E.G. montre un tracé de souffrance basale avec ondes delta sinusoidales en dérivation frontales. Reprise du traitement mixte qui amène une amélioration durant six mois. En août 1949, vingt mois après le début de la maladie, les signes d'H.I.C. reparaissent ; une trépano-ponction est alors réalisée. Les ponctions ventriculaires répétées atténuent temporairement ces signes. Deux mois plus tard cependant surviennent les premières crises d'hypertonie en opisthotonos absolument typiques, accompagnées de tachycardie, de polypnée, d'hyperthermie signant la souffrance des centres bulbaires. D'abord quotidiennes, elles se rapprochent de plus en plus nécessitant des ponctions ventriculaires dont l'effet curateur est de plus en plus bref. La malade meurt dans un tableau d'engagement occipital, ayant présenté au cours des dernières 24 heures quarante crises successives.

La vérification nécropsique confirme l'existence de l'hydrocéphalie. Les citernes basales ne contiennent pas de caséose mais un feutrage arachnoïdien d'allure cicatricielle. Il existe d'autre part une formation kystique arachnoïdienne au niveau de la fosse occipitale, responsable vraisemblablement des crises d'engorgement et de la souffrance bulbaire.

b) *Les manifestations végétatives sont essentiellement cardiorespiratoires et vaso-motrices ; les dysrégulations thermiques* méritent, pensons-nous, d'être envisagées dans ce même groupe. Elles sont en effet constamment associées et leur valeur pronostique est identique : elles apparaissent toujours à la période terminale de la tuberculose méningée, traduisant une souffrance rapidement mortelle des centres vitaux et particulièrement bulbaires.

Les signes respiratoires les plus fréquents sont les troubles du rythme. La *dyspnée* simple est en général le premier symptôme. Rapidement, elle fait place à de la *polypnée* qui peut rester régulière mais qui le plus souvent devient irrégulière : on assiste alors à l'installation de pauses respiratoires survenant à des intervalles variables ; très fréquemment une dyspnée de Cheyne-Stokes apparaît... Chez un même malade ces diverses manifestations peuvent du reste se succéder. A deux reprises seulement, nous avons observé des signes d'encombrement broncho-alvéolaire réalisant le classique *œdème pulmonaire*. Ce dernier apparut chez un adulte quelques heures à peine avant la mort. Le second cas concerne un jeune enfant de 18 mois, décédé également quelques jours plus tard, et chez lequel les accidents pulmonaires étaient absolument comparables à ceux observés si fréquemment au cours des états neurotoxiques du nourrisson.

Les troubles du rythme cardiaque s'associent constamment à ceux du rythme respiratoire. La *tachycardie* est ici le symptôme le plus fréquent et reste le plus souvent régulière, parfois apparaissent des modifications de type *embryocardique*.

L'*hyperthermie* est le troisième élément majeur de ce syndrome de souffrance terminale, il apparaît cependant plus tard que les autres. C'est seulement dans les dernières heures de la vie que survient une poussée thermique à 40°, parfois encore plus élevée. Chez les jeunes enfants, elle s'accompagne d'un état de choc en tous points comparable au classique syndrome pâleur-hyperthermie.

C'est ainsi que nous avons vu apparaître cet ensemble de symptômes chez quarante malades : la grande majorité de ceux chez lesquels un contrôle radiologique ou nécropsique a pu être réalisé présentaient une hydrocéphalie plus ou moins importante et il semble que l'on puisse envisager ici encore une perturbation de l'hydraulique céphalo-rachidienne.

Les *manifestations vaso-motrices* peuvent s'associer aux manifestations précédentes ou apparaître isolément ; elles ont la même date d'apparition et par conséquent un pronostic semblable. Elles sont cependant plus rares et nous ne les avons observées que dix fois. La *cyanose* en est le symptôme dominant, intéressant la face et les extré-

mités. Dans certains cas, elle a peu d'intensité mais apparaît de façon temporaire : on note alors aux mêmes niveaux des alternatives de pâleur et de rougeur des téguments, des sueurs profuses les accompagnent souvent. Les poussées hypertensives ou hyperazotémiques paraissent plus rares, peut-être ne les recherche-t-on pas systématiquement. Signalons enfin à titre de curiosité la desquamation des mains observée dans un cas.

Trois autres signes sur la fréquence desquels nous sommes mal renseigné puisque nous ne les avons pas toujours recherchés systématiquement ont cependant une même valeur pronostique : il s'agit du *hoquet* (déjà signalé en 1926 par Langeron), du *bâillement* incoercible et du *mâchonnement*. Boudouresques leur attribue une origine rhombencéphalique et envisage d'ailleurs la méningite tuberculeuse dans l'étiologie du hoquet.

La souffrance végétative est absolument caractéristique de la phase terminale dont elle constitue la manifestation dominante. A cause de l'interdépendance des divers centres intra-axiaux, il est difficile d'assigner à chaque symptôme une origine topographique précise. Nous reviendrons sur l'interprétation de la souffrance végétative à propos du mécanisme de la mort.

7° Les SIGNES DE SOUFFRANCE MÉNINGO-MÉDULLAIRE sont extrêmement divers. Il peut s'agir non seulement des signes que Paulian et Turnesco ont décrits après Barré comme caractérisant l'arachnoïdite spinale adhésive, mais encore de signes attestant de façon plus précise la lésion médullaire.

a) Les *manifestations motrices* à distribution variable semblent être les plus fréquentes.

Parmi elles, la première place revient aux paraplégies que nous avons observées chez quinze malades, le plus souvent flasques ; parfois cependant spasmodiques ou mixtes, flascospasmodiques, elles paraissent alors dépendre d'une double lésion arachnoïdienne et médullaire ; ces manifestations peuvent être globales ou réduites à une simple paraparésie. Dans de rares cas, la paraplégie s'accompagne d'automatisme médullaire.

L'hémiplégie spinale, dont la réalité n'est d'ailleurs pas admise par tous les auteurs, est plus rarement observée (4 fois).

Les monoplégies sont exceptionnelles et cependant, quand elles existent, elles constituent selon Paulian et Turnesco un indice véritablement pathognomonique de l'atteinte arachnoïdienne.

Nous avons enfin observé dans un cas une diplégie des membres supérieurs accompagnée d'amyotrophie.

b) Les *manifestations sensibles* s'observent avec une fréquence un peu moindre. Il s'agit essentiellement de troubles subjectifs à type d'algies radiculaires (Kauders, Sedallian) ou de paresthésies. La manœuvre

de Lasègue nous a révélé une sciatalgie franche, uni- ou bilatérale, chez dix malades. L'un d'eux accusait également des « décharges électriques » dans ses membres inférieurs. Les troubles objectifs sont beaucoup moins fréquents. Nous avons rencontré chez deux paraplégiques une anesthésie complète à tous les modes de la moitié inférieure du corps. Chez un troisième malade n'existait qu'une hypoesthésie superficielle. Jamais nous n'avons observé de dissociation des sensibilités de type syringomyélique ni de troubles pouvant faire penser à une atteinte des fibres longues.

c) Les *troubles trophiques* semblent exceptionnels. Nous avons observé chez trois malades, présentant par ailleurs une paraplégie flasque avec anesthésie, de volumineuses escarres sacrées ; les atrophies musculaires n'apparaissent en général que tardivement. Nous devons mentionner ici l'observation récemment publiée par Minet, Linquette et Graux dans laquelle une pachyméningite cervicale avait pour unique traduction clinique un syndrome d'Aran-Duchenne, il est probable que dans ce cas la moelle participait au processus lésionnel tuberculeux. Les téguments enfin, chez quelques paraplégiques, présentent une certaine sécheresse à un stade avancé de l'évolution.

d) Les *troubles sphinctériens* que nous avons systématiquement recherchés existaient chez vingt malades. Isolés ou associés à d'autres manifestations neurologiques plus bruyantes, ils peuvent apparaître très précocement et bien souvent c'est une rétention d'urines qui a marqué le début des accidents d'origine spinale.

La rétention d'urines observée 13 fois est de loin le plus fréquent de ces troubles ; l'incontinence vésicale en effet n'existait que chez six malades alors que l'incontinence du sphincter anal n'a été observée qu'une seule fois.

e) Les *modifications des réflexes*, isolées, ne nous paraissent pas devoir être retenues comme indice d'une atteinte spinale certaine. Cependant, nous pensons qu'il est préférable de les isoler car, à deux reprises, la constatation d'un signe de Rossolimo, uni-ou bilatéral, a été le premier indice de cette atteinte, précédant d'autres manifestations plus précises et surtout liquidiennes ou myélographiques.

f) Enfin, à côté de tous ces signes nettement différenciés et relativement fréquents, nous réservons une place à part à deux ordres de manifestations, beaucoup moins bruyantes et dont l'origine arachnoïdienne a été cependant vérifiée par myélographie lipiodolée : il s'agit d'un zona à localisation brachiale et intercostale et de deux syndromes de Claude Bernard-Horner. Chez ces trois malades, l'examen radiologique a confirmé l'existence d'une arachnoïdite cervicale soit isolée, soit associée à des lésions plus étendues. Ces observations, bien entendu, sortent du cadre des manifestations habituelles et deux d'entre elles ont fait l'objet d'une communication avec le professeur M. Janbon et le docteur L. Bertrand.

*
**

Nous avons volontairement laissé de côté un certain nombre de manifestations cliniques exceptionnelles (ataxie de type frontal, séquelles comitiales, hallucinations olfactives...). Leur interprétation physio-pathologique, du fait même de leur rareté, est pratiquement impossible. Seules les manifestations pour lesquelles un contrôle d'ordre anatomo-radiologique a pu apporter quelques précisions ont été envisagées au cours de cet exposé séméiologique.

II. Les manifestations liquidiennes

Depuis l'utilisation de la streptomycine, la nature de ces manifestations a fait l'objet de nombreuses discussions. Tour à tour, la neurotoxicité de l'antibiotique injecté par voie locale et la tuberculose ont été incriminées. En l'absence de données que nous envisagerons ultérieurement, nous ne pouvons aborder un tel problème et nous nous contenterons ici d'exposer les modifications décelables à l'examen du L.C.R. Elles sont très diverses mais il est possible de les diviser essentiellement en deux grands groupes selon qu'elles expriment une perturbation locale de la circulation cérébro-spinale ou une perturbation humorale d'ordre plus général. De toutes façons, c'est le liquide prélevé par voie lombaire qui présente les modifications les plus caractéristiques.

1° LES MODIFICATIONS TRADUISANT UNE PERTURBATION DE LA CIRCULATION RACHIDIENNE.

Elles peuvent confirmer l'impression donnée par l'examen clinique ou même révéler une atteinte spinale. Il est très fréquent en effet d'observer des modifications d'ordre dynamique, macroscopique ou chimique absolument latentes par ailleurs. Ce sont ces trois ordres de modifications que Smith, Vollum et Cairns considèrent comme des signes préremptaires de blocage spinal, par leur fréquence elles méritent d'être envisagées un peu plus en détail. L'étude de ces perturbations liquidiennes est dominée par la recherche d'une véritable « dissociation » entre le liquide lombaire et le liquide cisternal. Celle-ci se traduit sur le plan mécanique mais aussi et surtout sur les plans morphologique et chimique : elle est caractérisée par l'existence d'un liquide lombaire modifié avec conservation d'un liquide sous-occipital normal ou du moins modifié dans le sens habituel de tous les liquides de méningite tuberculeuse. La mise en évidence de cette dissociation impose, bien entendu, un contrôle du liquide cisternal chaque fois que l'on trouve l'une des modifications suivantes à la ponction lombaire :

a) Les modifications d'ordre mécanique sont caractérisées par l'écoulement très lent, « parcimonieux », et sous très faible pression du liquide lombaire. Cette pression n'est pas accrue par la compression des jugu-

lares (épreuve de Queeckenstedt-Stokey négative) exprimant alors un blocage complet de la circulation rachidienne, elle peut l'être légèrement si le blocage est incomplet. Le liquide sous-occipital s'écoule au contraire librement, parfois même sous forte pression.

b) Les modifications morphologiques intéressent essentiellement la couleur du liquide céphalo-rachidien : c'est ainsi que nous retrouvons ici les liquides lombaires xanthochromiques ou franchement jaunes signalés antérieurement et qui contrastent avec l'existence d'un liquide cisternal clair, de coloration normale. Très souvent, le changement de couleur s'accompagne d'une coagulation massive et rapide du liquide lombaire.

c) Les modifications chimiques sont caractérisées par une élévation de l'albumine rachidienne jusqu'à des taux parfois considérables. Nous avons déjà signalé les chiffres extrêmes d'hyperalbuminose que nous avons rencontrés à la phase initiale, des chiffres du même ordre ont été déjà constatés par Debré. L'hyperalbuminose rachidienne ne semble pas considérée par tous les auteurs comme un indice certain de blocage. Beaucoup encore l'attribuent à la streptomycine. On est cependant bien obligé d'admettre une perturbation dans la circulation du L.C.R. quand l'albuminose élevée est l'apanage du liquide lombaire, le liquide sous-occipital conservant un taux bien inférieur. Ainsi trouvons-nous là un nouvel indice de blocage souvent associé aux modifications de couleur et de coagulabilité et réalisant le classique *syndrome de Froin*. Dans ce dernier cependant, le parallélisme entre les trois éléments est loin d'être constant et nous avons observé en particulier des coagulations massives qui ne s'accompagnaient pas d'hyperalbuminose considérable. Tous les signes liquidiens de l'arachnoïdite cloisonnante peuvent donc ne pas coexister ; il n'en reste pas moins vrai que l'apparition d'un seul d'entre eux, surtout lorsqu'il existe électivement à l'étage lombaire, est un élément de forte présomption en faveur du blocage spinal.

2° LES MODIFICATIONS EXPRIMANT UNE PERTURBATION HUMORALE D'ORDRE GÉNÉRAL. Comme les précédentes nous les avons déjà signalées en étudiant les anomalies du L.C.R. au cours de la phase initiale ; alors exceptionnelles, elles deviennent particulièrement fréquentes dans la méningite tuberculeuse traitée. Il s'agit essentiellement des réactions de floculation et de déviation du complément qui, jusqu'ici, n'ont guère retenu l'attention. A côté d'un intérêt pratique indiscutable, puisqu'elles peuvent constituer, dans bien des cas, une présomption en faveur de la tuberculose méningée, elles ont aussi un intérêt purement spéculatif car l'explication des anomalies rencontrées dans ces diverses réactions biologiques fait entrer en jeu un certain nombre d'hypothèses. Ces dernières ne manquent pas d'évoquer des problèmes pathogéniques plus généraux que nous retrouverons en étudiant le mécanisme d'apparition de certaines lésions anatomiques. Nous envisagerons successivement trois ordres de réactions :

a) La *réaction au benjoin-colloïdal* présente quelques anomalies.

Nos résultats sont absolument superposables à ceux déjà constatés en 1921 par Guillain, Laroche et Lechelle : pour ces auteurs, dans sept cas sur onze, la précipitation s'effectue à partir du cinquième tube et se prolonge jusqu'au 11° et 12°. Il y a donc extension vers les derniers tubes de la zone de précipitation, parfois d'ailleurs entrecoupée de « phases ». Chez 15 malades, nous avons observé des modifications analogues : débutant au 5° tube, plus rarement au 6°, la floculation se prolonge jusqu'aux 11° et 12° tubes, jamais au delà. L'extension vers la droite, si elle est nette, n'atteint donc jamais dans nos cas l'intensité observée par Guillain, Laroche et Lechelle chez un de leurs malades où elle se prolongeait du 7° au 15° tube. Une seule fois, nous avons noté une discontinuité dans la zone de floculation entre les tubes 5 et 7, une autre fois encore, la précipitation commençait au tube 3. Il est très rare, semble-t-il, de trouver une réaction normale au cours de la tuberculose méningée. Quelle est la valeur de la réaction au benjoin-colloïdal ? Elle est sans doute très limitée du point de vue diagnostique ; nous ne pensons pas que l'on puisse lui accorder, comme le fait Martin, une valeur pronostique indiscutable. Nous n'avons certes pas fait pratiquer des réactions systématiques tout au long de l'évolution mais dans un certain nombre de cas, à plusieurs semaines d'intervalle, alors qu'apparaissait une amélioration d'ordre albumino-cytologique, nous avons constaté l'immuabilité de la zone de précipitation.

b) La *réaction de Pandy* à laquelle les auteurs anglais et italiens paraissent attacher une grande importance s'est montrée fortement positive dans la grande majorité des cas (21 cas sur 26 dans lesquels elle fut systématiquement recherchée). Nous n'avons pas vérifié la valeur pronostique favorable qu'accorde Cocchi à sa négativation. Par contre, la réaction de Weichbrodt a toujours été négative d'emblée.

c) Les *réactions de Bordet-Wassermann* ont fait l'objet d'une étude plus approfondie, sur laquelle nous reviendrons ultérieurement. Leur vérification dans un certain nombre de cas a été provoquée par la découverte fortuite d'une positivité franche chez un malade dont les réactions sérologiques étaient par ailleurs négatives. Il s'agit par conséquent de fausses positivités ou du moins, selon l'expression de Hecht, de réactions « pseudo-syphilitiques » différentes de celles observées dans un cas précédemment signalé où coexistaient une atteinte tuberculeuse et une syphilis méningée.

Les réactions de Bordet-Wassermann se sont avérées positives dans le L.C.R. de 16 malades, adolescents ou adultes. Tous ces sujets avaient des réactions de la syphilis négatives dans leur sang. Il s'agissait de tuberculoses méningées authentiques, vérifiées bactériologiquement pour la plupart, les autres s'accompagnant d'un contexte clinique absolument formel. Les seize résultats positifs concernent des malades en cours de traitement par voie mixte, à l'exception d'un seul chez qui les injections intrarachidiennes étaient interrompues depuis plusieurs semaines. Parmi ces seize malades, huit ont présenté de telles réactions d'une manière isolée et sans lendemain, chez les huit autres, au contraire,

les résultats ont été positifs à deux reprises au moins, parfois même au cours de trois ou quatre examens successifs. L'intensité de la positivité est extrêmement variable, elle peut aller du simple retard d'hémolyse qui disparaît au bout de quelques minutes à une positivité très forte et durable. La sensibilité des antigènes utilisés est elle-même différente selon les cas. Nous avons employé concurremment et pour chaque examen l'antigène lipoïdique de Calmette-Massol et l'antigène cholestériné de Debains. Treize fois le Wassermann n'a été positif qu'avec l'antigène lipoïdique, ce qui rappelle la dissociation déjà observée par Malcolm, dans deux cas, nous avons obtenu des réactions positives avec les deux antigènes. Un dernier malade, enfin, a présenté un simple retard d'hémolyse avec le seul antigène de Debains.

Un certain nombre d'autres points méritent d'être soulignés. Les liquides ayant donné ces réactions ont tous été prélevés par voie lombaire, aucun liquide cisternal ou ventriculaire n'a permis d'observer les mêmes résultats. La positivité chez un même malade est à éclipses : c'est ainsi qu'une réaction, positive tel jour, se négative les jours suivants et peut le demeurer ou au contraire redevenir passagèrement positive au bout d'un certain temps. La réaction de Pandy enfin s'est avérée positive dans tous les cas où celle de Bordet-Wassermann l'était aussi, à l'exception d'un seul. Il semble donc y avoir entre elles un certain parallélisme.

Le taux des chlorures dont la chute revêt selon certains auteurs (Tapie en particulier) une importance pronostique considérable peut être considéré comme le reflet humoral de perturbations métaboliques d'origine centrale. Il existe en effet un parallélisme constant entre l'hypochlorurorachie et les signes traduisant une souffrance végétative. Dans l'ensemble, ainsi que nous le verrons plus loin, sa constatation est précoce : elle peut même précéder les autres signes, cliniques ou électro-encéphalographiques. Nous ne saurions donc trop insister sur l'importance de sa recherche. Un chiffre de 6 grammes est un indice de gravité certaine. Il n'est pas rare de constater des taux inférieurs (jusqu'à 4 g. 50 dans un cas).

3° LES PERTURBATIONS CYTOLOGIQUES. Elles sont trop connues pour que nous leur consacrons une place importante. Leur interprétation présente cependant quelques difficultés.

a) La lymphocytose dont l'exagération constitue la classique « pluie lymphocytaire » (Mattei) n'exprime que rarement une irritation médicamenteuse de la leptoméninge. Elle est en général l'indice de l'évolutivité de la maladie et prend une grande valeur dans le dépistage des rechutes. Sa disparition doit être exigée pour l'interruption du traitement. Nous verrons cependant qu'un liquide normalisé n'est pas une garantie suffisante de guérison stable.

b) La polynucléose est exceptionnelle à ce stade. Rare à la phase initiale elle disparaît en général très vite, sa réapparition peut exprimer

une irritation méningée ou plexuelle (en cas d'injection intraventriculaire) d'origine médicamenteuse.

c) L'hémorragie méningée est soit banale (accident de ponction), soit l'indice d'une irritation méningée ou plexuelle par l'injection d'antibiotique. Il n'est pas rare d'observer, surtout au cours des ponctions ventriculaires, un liquide d'abord clair devenant rapidement sanguinolent à la fin de l'intervention.

III. Les manifestations radiologiques

Nous les groupons dans une étude d'ensemble car toutes traduisent l'existence, à quelques rares exceptions près, d'un obstacle à la libre circulation du L.C.R. à travers les cavités épendymaires et les espaces arachnoïdiens. Leur mise en évidence nécessite l'utilisation de méthodes de contraste, qu'il s'agisse d'air éclairant les cavités et les espaces encéphaliques ou de corps opaques (*lipiodol fluide*) employés exceptionnellement pour les ventriculographies, beaucoup plus souvent dans les explorations rachidiennes. Nous exposerons successivement les résultats obtenus grâce aux deux ordres d'explorations radiologiques.

1° LES EXPLORATIONS ENCÉPHALIQUES.

Ce sont les seules qui, du vivant du malade, apportent la preuve formelle de l'atteinte méningo-encéphalique et permettent d'en apprécier déjà la nature. Nous ne parlons pas, bien entendu, de l'exploration radiographique simple du crâne susceptible de fournir peu de renseignements et dont l'intérêt se limite à confirmer une hypertension intracranienne. Nous n'avons presque jamais pratiqué d'artériographie cérébrale ; une telle méthode a ici des indications très limitées et les résultats qu'elle a pu donner aux auteurs qui l'ont utilisée (Riser ; Smith, Vollum et Cairns) ne sont pas d'un intérêt évident, les oblitérations vasculaires siégeant en général sur les vaisseaux de petit calibre. Par contre, les explorations encéphalographiques réalisées après injection d'air dans le système ventriculo-cisternal constituent un mode d'investigation irremplaçable.

Les méthodes utilisées méritent un bref rappel dont le but essentiel est de prouver leur innocuité souvent mise en doute. Nous avons eu recours à deux ordres de méthodes :

— La *ventriculographie* faite après trépano-ponction ventriculaire et injection d'air, utilisée chez 15 de nos malades, nécessite une intervention chirurgicale minime et ne réalise pas un remplissage parfait des lacs de la base. On ne peut donc en tirer que des renseignements incomplets quant à l'état de la circulation du L. C. R. à ce niveau. Une hydrocéphalie ainsi dépistée ne peut être rangée avec certitude dans telle ou telle des catégories que nous envisagerons plus loin.

— L'encéphalographie gazeuse par voie rachidienne, lombaire ou cisternale, est de réalisation plus simple. Elle a été utilisée chez 25 malades, parfois même à deux ou trois reprises chez le même sujet. Elle a toujours été très bien supportée ; il semble d'après nos constatations que l'œdème papillaire ou la stase ne constituent pas une contre-indication formelle. Réalisée au début de l'ère streptomycinique chez quelques malades seulement par Debré, ou par les auteurs anglo-saxons, cette exploration a été par la suite déconseillée. Feld, Puech, Benhamou, l'ont utilisée cependant et nous-même avons pu la mettre en application avant eux de façon systématique sur un groupe de malades sans noter le moindre incident (1). Son avantage réside dans le fait qu'elle permet un parfait remplissage des cavités ventriculaires et surtout de la totalité des espaces sous-arachnoïdiens dans lesquels la circulation du L. C. R. est libre. Elle apporte donc des renseignements plus précis que la méthode précédente ; une hydrocéphalie ainsi dépistée peut être facilement classée dans un groupe déterminé du point de vue physio-pathologique et la compréhension de certains problèmes pathogéniques en bénéficie grandement.

Si nous groupons les résultats obtenus avec les deux modes d'investigation radiologique, nous pouvons en retirer deux ordres de renseignements, concernant d'une part les *dimensions des ventricules cérébraux* et d'autre part *l'état de la circulation de l'air*, image fidèle de la circulation liquidienne, *dans les espaces arachnoïdiens*. En réalité, il est impossible d'étudier ces deux aspects séparément et les images obtenues peuvent se grouper en trois variétés principales. Nous ne tenons pas compte ici, bien entendu des images normales dont l'intérêt n'est certes pas négligeable mais que nous retrouverons seulement au moment de notre étude synthétique sur les grandes formes anatomo-cliniques.

a) Les *hydrocéphalies internes librement communicantes*. Radiologiquement, elles se caractérisent par une distension ventriculaire isolée : la circulation de l'air dans les lacs de la base est libre et se poursuit sans obstacle jusqu'aux espaces arachnoïdiens de la convexité. Sur le cliché on retrouve donc une imprégnation gazeuse de ces aires de résorption (voir figure 3). De telles images sont rares. Nous n'avons retrouvé dans la littérature médicale que le cas rapporté par Feld (obs. 17, la *Semaine des Hôpitaux*, 22 novembre 1949) ; nous-même avons observé chez un malade, au 45^e jour du traitement, une hydrocéphalie assez modérée et se manifestant par un arrondissement des

(1) Après une expérience de trois années, l'encéphalographie gazeuse doit ne pas toujours être considérée comme une méthode inoffensive ; il semble seulement qu'elle soit mieux supportée par les malades à la phase de début de leur méningite. Tardivement pratiquée, elle risque d'accentuer et d'aggraver la symptomatologie végétative ; dans certains cas alors, une méthode dont nous n'avons pas encore une habitude suffisante paraît être préférable : la *cisternographie*. Cette dernière cependant n'évite pas l'initiation, si minime soit-elle, des centres diencéphaliques.

angles ventriculaires, normalement assez aigus : il s'agit d'images révélées essentiellement par les clichés pris en position « occiput-plaque ». Mise à part l'hydrocéphalie, le reste de l'image encéphalographique est absolument normal, le malade a guéri après quelques mois d'évolution. Dans un autre cas l'hydrocéphalie n'a été qu'initialement communicante (fig. 3). Un contrôle réalisé quelques semaines plus tard a montré sa transformation en syndrome de Cairns. Il semble donc s'agir ici d'une variété d'hydrocéphalie peu fréquente, observée au début de la tuberculose méningée traitée et dont le pronostic ne paraît pas particulièrement fâcheux.

b) Les *hydrocéphalies bloquées*. Elles sont également rares puisque nous en avons compté seulement trois cas. Leur existence a été cependant signalée par divers auteurs (Dubois et Linz ; Debré ; Feld...). Ces hydrocéphalies se caractérisent par un blocage complet de la circulation liquidienne situé en amont de la grande citerne cérébelleuse. En effet, nous pouvons distinguer, mise à part la voie de dérivation spinale, deux grandes étapes dans la circulation du L. C. R. La première étape, ventriculaire, conduit le L. C. R. des plexus choroïdes latéraux à travers les ventricules cérébraux jusqu'aux orifices de Luschka et de Magendie. Là commence la seconde étape, qui partant de la grande citerne cérébelleuse, est alimentée par les orifices précédents et amène le L. C. R. à travers les citernes de la base jusqu'à la vallée sylvienne et jusqu'aux surface de résorption de la convexité. Dans l'hydrocéphalie bloquée, le L. C. R. ne parcourt que la première étape, en totalité ou en partie, mais ne peut parvenir aux lacs arachnoïdiens. L'obstacle qui empêche la libre circulation se situe donc le plus souvent soit au niveau des trous de Luschka et de Magendie, soit au niveau de l'aqueduc de Sylvius.

Il est certainement difficile de mettre en évidence de telles hydrocéphalies. L'encéphalographie gazeuse par voie rachidienne ne parvient pas en effet à éclairer les ventricules. Seule une ventriculographie après trépano-ponction peut y parvenir : étant donné alors le caractère très souvent incomplet du remplissage ventriculaire, on n'est jamais certain, même en l'absence d'air dans les lacs de la base, que ce dernier ait eu la possibilité de refluer vers eux au moment où les clichés radiographiques sont réalisés. Chez un malade cependant la ventriculographie seule nous laisse supposer que l'hydrocéphalie dépistée est bien une hydrocéphalie bloquée (fig. 4). Le blocage siège en effet sur l'aqueduc de Sylvius. Feld signale d'autre part, un cas (obs. 18, article déjà cité) où le blocage siège au niveau de la fosse postérieure : une moitié du 4^e ventricule est seule injectée dans son observation.

L'idéal, dans le diagnostic des hydrocéphalies, est d'associer les deux modes d'exploration : ventriculographie après trépano-ponction et encéphalographie gazeuse par voie rachidienne. L'éclaircissement des ventricules par la première méthode seule, l'éclaircissement exclusif des citernes basales par la seconde permettent ainsi d'affirmer l'existence d'un

blocage situé en amont de la grande citerne. C'est l'association de ces deux procédés que nous avons du reste utilisée dans l'observation suivante : (fig. 5)

Observation 11.848 : Méningite tuberculeuse secondaire à une tumeur blanche du genou. Syndrome d'H.I.C. au 40^e jour, hydrocéphalie bloquée. Coma terminal. Streptomycino-résistance. Constataction nécropsique d'une caséose basale importante.

D... Madeleine, âgée de 18 ans, traitée pendant trois mois par la streptomycine pour une ostéo-arthrite bacillaire du genou gauche associée à une tuberculose pulmonaire excavée, présente dès l'arrêt du traitement un syndrome méningé fébrile. L. C. R. typiquement perturbé. Le traitement streptomycinique est repris par voie mixte et le B. W. du L. C. R. est positif (antigène Calmette-Massol) à deux reprises. Au 40^e jour de l'évolution apparaît un syndrome d'hypertension intra-cranienne avec crise d'agitation. Les fonds d'yeux sont normaux. L'encéphalographie gazeuse par voie lombaire éclaire les lacs de la base et les sillons de la convexité mais n'emplit pas les ventricules. Quinze jours plus tard, on réalise une trépano-ponction ventriculaire. Les ventricules injectés d'air sont très distendus ; l'air ne reflue pas vers la base : III^e et IV^e ventricules ne sont pas injectés. Au deuxième mois s'installe un coma de plus en plus profond et la malade meurt. Le contrôle nécropsique confirme l'existence d'une hydrocéphalie bloquée et montre une arachnoïdite caséuse emplissant les lacs de la base et renfermant des B. K. Elle obture véritablement les trous de Luschka et de Magendie. Les plexus choroïdes sont le siège de lésions spécifiques (cellules géantes, rupture de l'épithélium, etc...).

Ces hydrocéphalies bloquées ont apparu ou du moins ont été constatées chez nos trois malades à la phase préterminale de leur méningite. Il est probable en effet qu'elles n'existent pas d'emblée comme les précédentes, mais relèvent le plus souvent d'une extension vers la fosse postérieure de l'arachnoïdite caséuse de la base. Les blocages des trous de Monro et de l'aqueduc de Sylvius paraissent exceptionnels, dans un cas cependant, l'asymétrie très nette des ventricules cérébraux nous fait soupçonner l'existence d'une obstruction du trou de Monro. Les blocages des orifices de Luschka et de Magendie, signalés 4 fois par Exbrayat, seraient un peu plus fréquents.

c) Les *hydrocéphalies communicantes, bloquées à la base*, sont de beaucoup les plus fréquentes puisque nous les avons observées 35 fois. Leur dénomination paraît à première vue assez contradictoire. Elle exprime cependant une réalité : le qualificatif « communicante » traduit le fait que la circulation du L. C. R. se fait librement entre les cavités ventriculaires et les espaces sous-arachnoïdiens. Il n'y a pas d'obstacle en amont de la grande citerne cérébelleuse ; le L. C. R. peut donc gagner la voie spinale et les lacs de la base. Là cependant, il y a un arrêt dans le cheminement de l'air et du L. C. R., celui-ci ne peut atteindre les espaces situés en aval, c'est-à-dire la corticalité et les aires de résorption. Dans le but de simplifier la dénomination de ces hydrocéphalies et d'éviter toute confusion, Sedallian et ses collaborateurs proposent de les grouper sous le terme « syndrome de Cairns ». En effet, bien que Flory,

puis Baggenstoss en aient rapporté respectivement un et deux cas en 1947, c'est Cairns qui le premier a consacré le travail le plus détaillé à l'hydrocéphalie communicante bloquée à la base survenant au cours de la tuberculose méningée traitée. Nous adopterons volontiers pour elle la dénomination de syndrome de Cairns ; il est bien entendu que nous sous-entendrons sous le nom de syndrome de Cairns une modalité d'hydrocéphalie interne de mécanisme physio-pathologique très précis. Les auteurs anglais du « Medical Research Council » ainsi que Smith, Vollum et Cairns, Fazio, Murano, en 1948, S. N. De, en 1949, plus récemment encore Schonenberg, se sont particulièrement intéressés à cette question et rapportent de nombreux cas d'hydrocéphalies secondaires à l'arachnoïdite basale. Sa fréquence est diversement appréciée. Nous avons pu supposer à un certain moment, qu'elle était pratiquement constante, il n'en est rien en réalité. Nous la rencontrons, avons-nous dit, chez 35 malades, ce chiffre ne donne qu'une idée imparfaite de sa fréquence. Pour fixer les idées, il suffit de se rapporter aux éléments suivants : sur un groupe de 20 sujets, non triés, et à une phase quelconque de leur tuberculose méningée, nous avons pratiqué des encéphalographies gazeuses systématiques : 15 de ces malades présentaient un syndrome de Cairns. La fréquence de ce dernier peut donc être évaluée approximativement à 75 % des cas de tuberculose méningée. Peut-être même ce chiffre est-il encore au-dessous de la réalité.

Du point de vue radiologique, le syndrome de Cairns se traduit par une distension quadrivericulaire, plus ou moins importante, associée à un remplissage par l'air de la citerne postérieure. Le gaz pénètre jusqu'aux lacs de la base mais là se heurte à un obstacle : les citernes antérieures et les sillons de la convexité ne sont donc pas éclairés (fig. 6). Dans la grande majorité des cas, l'obstacle siège à la partie antérieure des citernes basales. La citerne opto-pédonculaire est alors la dernière emplie et l'air s'arrête à la partie postérieure de la selle turcique, il est plus rare qu'il parvienne jusqu'à la citerne opto-chiasmatique. Exceptionnellement, enfin, l'air s'arrête au niveau de la citerne ambiante ou de la citerne pontique.

La date d'apparition ou plutôt de constatation du syndrome de Cairns est variable. Son existence a pu être vérifiée d'emblée dans 8 cas (fig. 2). Chez les autres malades, sa preuve n'a été faite qu'en cours d'évolution, soit à l'occasion d'un syndrome d'hypertension intracranienne, soit par vérification systématique, ou à la phase terminale de la maladie. L'évolution d'une telle hydrocéphalie est mal connue, en particulier dans les formes curables. Elle persiste bien entendu dans les cas mortels. Nous ne possédons de données précises sur son installation que dans deux cas : une fois elle a fait suite à une hydrocéphalie communicante constatée dès la phase initiale de l'affection (obs. 11.647) ; chez un second malade, trois encéphalographies gazeuses, faites à plusieurs mois d'intervalle, ont permis de vérifier l'intégrité de la circulation encéphalique au début de l'évolution et l'installation du syndrome de Cairns à la phase préterminale (fig. 7).

Nous devons, en terminant cet exposé, signaler la relative fréquence d'un incident ou plutôt d'une carence de cette exploration qui nous a parfois surpris. Chez certains sujets, alors qu'aucun signe de blocage ne peut être soupçonné, l'injection d'air par voie rachidienne ne parvient à éclairer que les espaces arachnoïdiens, laissant dans l'ombre les ventricules. Il s'agit alors, vraisemblablement, d'un phénomène de clapet, l'arrivée des premiers centimètres cubes d'air n'ayant pas une pression suffisante pour forcer les trous de Luschka et de Magendie obstrués par une mince pellicule arachnoïdienne. Cette dernière peut ne pas être pathologique et met cependant en défaut un moyen d'investigation de valeur indéniabale. Il suffirait alors théoriquement pour « forcer le clapet » d'injecter une première seringue de 10 cc d'air, sous une certaine pression, avant de retirer la moindre goutte de L. C. R. Par prudence, nous n'avons jamais utilisé cet artifice de technique.

Un autre avantage de la trépano-ponction que nous avons jusqu'ici passé sous silence est la possibilité qu'elle offre de mesurer la *pression du L. C. R. dans les ventricules*. Les résultats de cette mesure sont, d'après Exbrayat, assez variables. On ne doit pas en effet en tirer de conclusion quant à l'existence d'une hydrocéphalie puisque la distension ventriculaire peut comporter une pression normale ou même abaissée, par contre, une hyperpression est compatible avec des dimensions normales des cavités ventriculaires. Les procédés d'exploration manométrique sont donc nettement insuffisants, tout au plus peuvent-ils apporter une preuve supplémentaire de l'existence d'une hypertension intra-cranienne que la symptomatologie clinique exprime d'ailleurs dans la majorité des cas.

La radiologie apparaît ainsi comme un des éléments essentiels de l'exploration méningo-encéphalique. Son intérêt pratique n'est peut-être pas toujours évident, du point de vue théorique pourtant, les confrontations qu'elle permet de faire avec les autres modes d'exploration ophtalmoscopique, électro-encéphalographique, et même clinique sont d'un intérêt considérable et facilitent très souvent la résolution de problèmes physiopathologiques posés par la tuberculose méningée.

2° LES EXPLORATIONS RACHIDIENNES.

Comme les précédentes, elles sont les seules à fournir, du vivant du malade, la preuve d'une atteinte méningo-médullaire ou tout au moins arachnoïdienne spinale.

L'exploration lipiodolée intra-rachidienne utilise le lipiodol fluide (disco-lipiodol), qui présente l'avantage de pouvoir être retiré en totalité ou en partie à la fin de l'examen. La bille particulièrement mobile a également la possibilité de mouler très exactement les néo-formations arachnoïdiennes et son transit indique ainsi d'une manière très précise si la circulation rachidienne est interrompue complètement ou partiellement. Une telle exploration est cependant exposée à un certain nombre de critiques dont la principale est le risque de dissémination des lésions

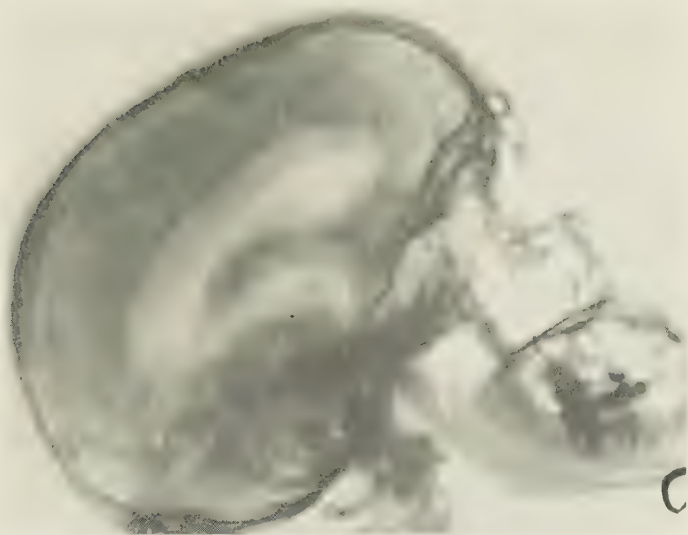


FIG. 2. — Encéphalographie gazeuse avant traitement. Hydrocéphalie importante de type Cairns avec blocage de l'air dans les citernes postérieures de la base.

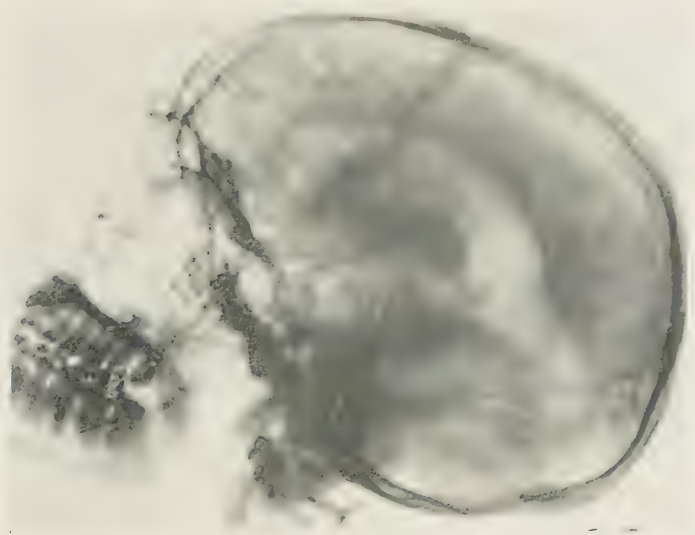


FIG. 3. — Encéphalographie gazeuse avant traitement. Hydrocéphalie librement communicante, l'air pénétrant jusqu'aux aires de résorption corticales. Cette hydrocéphalie se transformera en syndrome de Cairns.



FIG. 4. — Ventriculographie au 3^e mois. Enorme hydrocéphalie bloquée. On ne voit pas d'air dans le IV^e ventricule. Très importante caséose basale vérifiée à l'intervention.



I



II

FIG. 5. — Hydrocéphalie bloquée (blocage en amont de la grande citerne).

I) Encéphalographie gazeuse : l'air emplit la base et les sillons de la convexité mais n'atteint pas les ventricules.

II) Ventriculographie (injection d'air et de lipiodol fluide) ; seuls les ventricules sont injectés.

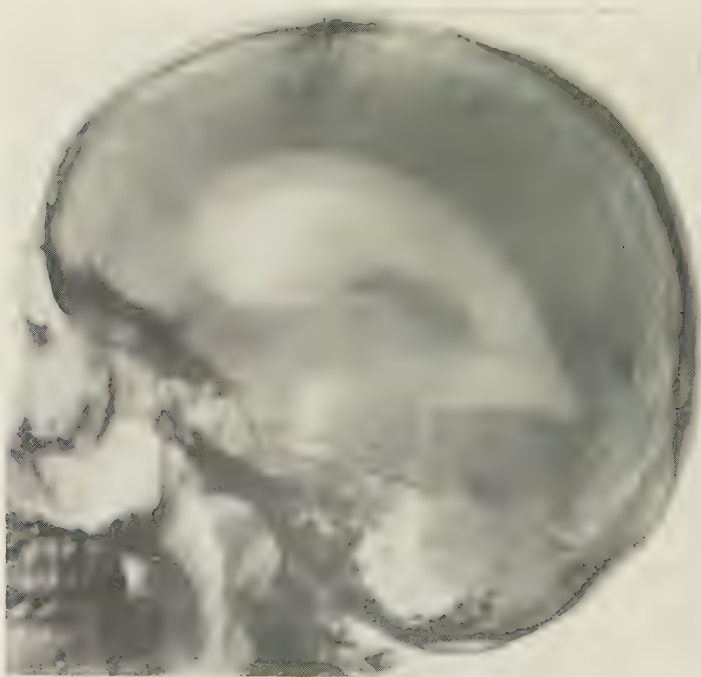


FIG. 6. — Encéphalographie gazeuse au 2^e mois. Hydrocéphalie quadrivericulaire de type Cairns. On distingue nettement le contour des III^e et IV^e cavités épendymaires ainsi que le canal de Sylvius : la croix indique le lieu du blocage.

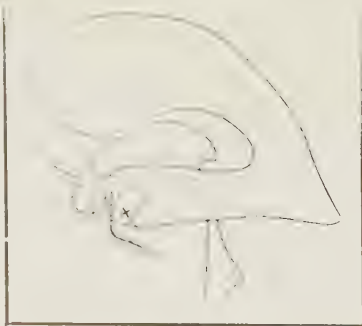




FIG. 7. — I) Encéphalographie gazeuse au 1^{er} mois. Ventricules et circulation encéphalique sont normaux. Tracé E. E. G. normal à la même époque. (voir fig. 14).



FIG. 7. — II) Encéphalographie gazeuse au 8^e mois. Hydrocéphalie du type Cairns. Contemporaine du tracé de souffrance basale (voir fig. 14).

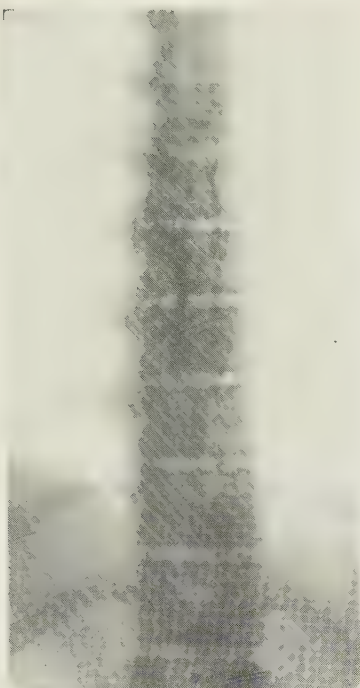


FIG. 8. — Lipiodol lombaire. Egrainement diffus du lipiodol sur toute la hauteur du rachis dorso-lombaire.

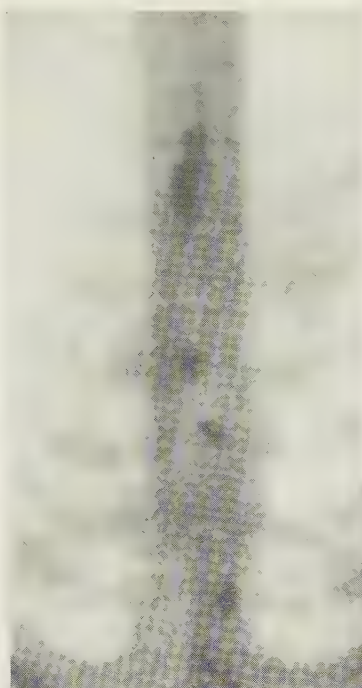


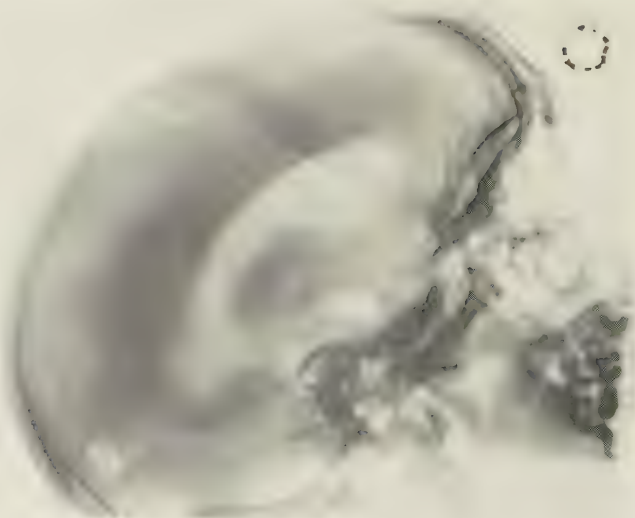
FIG. 9. — Lipiodol lombaire, position tête en bas. Blocage complet de la bille à la hauteur de D.7-D.8.



FIG. 10. — Lipiodol sous-occipital (examen systématique au 2^e mois) : arrêt net à hauteur de C7-D1, puis passage latéral droit : égrainement sous-jacent.



I



II

11. — I) Ventriculographie faite au 2^e mois. Hydrocéphalie de type Cairns (on distingue mal les III^e et IV^e ventricules du fait du mauvais remplissage des cavités).

II) Encéphalographie gazeuse 15 mois plus tard, le malade étant « guéri » depuis plus de 8 mois. Persistance du syndrome de Cairns, les ventricules latéraux paraissent même plus dilatés.

virulentes encore en activité. Nous devons reconnaître que ce risque est minime étant donnée la fluidité du liquide opaque ; d'autre part, aucun de nos examens n'a été suivi de la moindre complication. Nous sommes donc en droit d'affirmer l'innocuité absolue de l'exploration lipiodolée au cours des méningites tuberculeuses. C'est ainsi qu'elle a pu être réalisée chez *trente malades*, parfois même à deux ou trois reprises chez certains d'entre eux. Au début motivée par l'apparition de signes cliniques ou liquidiens, elle a été pratiquée d'une façon systématique par la suite dans des cas où rien n'attirait l'attention du côté spinal ; notre surprise a été grande de trouver alors un cloisonnement arachnoïdien. Les lésions affirmées par le transit lipiodolé sont essentiellement divisées en deux groupes ainsi que nous l'avons déjà montré avec le Professeur M. Janbon et L. Bertrand.

a) Les perturbations indiquant un cloisonnement incomplet ; il peut s'agir :

— soit d'un simple ralentissement du transit. La bille marque alors des temps d'arrêt ; son trajet s'effectue difficilement, comme si elle avait perdu sa fluidité normale.

— soit d'une latéralisation du transit traduisant l'existence de lésions médianes ou siégeant du côté opposé.

— soit d'une fragmentation de la bille, indice de lésions plus importantes, plus diffuses. Alors qu'à l'état normal le lipiodol reste compact et parcourt le canal rachidien en une coulée homogène, on trouve ici un véritable égrainement de la bille dont plusieurs fragments peuvent rester temporairement « accrochés » au cours du trajet (fig. 8). Ces images sont considérées par Paulian et Turnesco comme pathognomoniques de l'arachnoïdite spinale ; elles sont particulièrement fréquentes.

b) Les perturbations traduisant l'existence d'un obstacle arachnoïdien infranchissable sont absolument typiques. On observe une image d'arrêt complet de la bille lipiodolée qui persiste en position verticale. (fig. 9). C'est alors qu'il est nécessaire de pratiquer un contrôle bipolaire afin de préciser les limites supérieure et inférieure de l'obstacle. Sur la hauteur d'un segment rachidien, plus ou moins étendu, aucune trace de lipiodol n'est visible. Par contre, au-dessus et au-dessous de l'obstacle, le liquide opaque s'amoncelle. L'aspect de ce dernier n'a cependant pas ici la régularité qu'il présente dans les obstacles tumoraux : il s'agit au contraire d'une bille à contours irréguliers, déchiquetés, amorçant une descente latérale, réalisant grossièrement la forme d'un U (fig. 10). Un autre élément qui permet de différencier l'arachnoïdite des blocages tumoraux est l'existence de part et d'autre de l'obstacle et sur une étendue variable d'un égrainement du lipiodol semblable à celui décrit plus haut. Il existe donc un cloisonnement incomplet à ce niveau qui se densifie peu à peu pour réaliser un blocage total.

IV. Les manifestations ophtalmoscopiques

Certains aspects du fond de l'œil qui constituent un élément de présomption dans l'élaboration du diagnostic précoce ont déjà été envisagés. Parmi eux, les granulations choroïdiennes tiennent la plus grande place et nous n'en reparlerons pas ici.

Deux sortes de lésions, d'importance d'ailleurs très inégale, ont pu être constatées chez nos malades. La première est constituée par un tuberculome de la choroïde apparu au bout d'un mois de traitement et ayant évolué assez rapidement vers la cicatrisation. Une telle manifestation, étant donnée son extrême rareté, n'a qu'un intérêt restreint. Monbrun et Lavat, n'ont pu réunir en effet que sept observations semblables dans la littérature médicale. Les autres manifestations ophtalmoscopiques, les modifications papillaires, traduisent incontestablement une atteinte encéphalique. De nombreux auteurs, Monbrun et Lavat en particulier, semblent leur accorder une valeur pronostique, ce point de vue est peut-être un peu trop absolu et il nous paraît impossible de préjuger de l'avenir d'un méningitique sur le seul aspect de son fond d'œil. Par contre, ainsi que nous l'avons signalé avec Janbon, Bertrand et Cazaban, la confrontation des données ophtalmoscopiques et des constatations anatomo-radiologiques est riche en enseignements. Le fond d'œil normal peut lui-même perdre ainsi sa valeur de bon pronostic : tout se passe comme si on était privé d'un moyen d'investigation souvent précieux.

Du point de vue séméiologique, les *lésions papillaires* se présentent, comme nous l'avons vu précédemment, sous trois aspects : l'œdème, la stase et la pâleur.

1° *l'œdème papillaire* est fréquent : le plus souvent net, caractérisé par une surélévation de la papille, il peut aussi dans les cas frustes se traduire par un simple « flou » prédominant à la périphérie. Il s'accompagne parfois de dilatations veineuses. Lorsqu'il est précoce, il évolue de la même façon que l'œdème initial sous l'influence du traitement ; dans quelques cas l'évolution se fait au contraire vers la stase. La pâleur post-névritique est une éventualité relativement rare. Nous avons observé l'œdème chez 25 malades. Parmi eux, il est possible de distinguer :

— huit malades vivants : la guérison s'est accompagnée cinq fois d'un retour à la normale de l'aspect du fond d'œil. Trois autres malades, également guéris, présentent une pâleur résiduelle.

— dix-sept malades décédés, à plus ou moins brève échéance après la constatation de leur œdème qui a été tardive.

2° *La stase papillaire* qui paraît ne constituer qu'une accentuation de l'œdème a été observée chez 14 sujets (14 % des cas) dont 12 étaient porteurs d'une hydrocéphalie considérable vérifiée radiologiquement, confirmant l'opinion émise par Monbrun et Lavat. Il est classique de prétendre que la stase papillaire conduit à la cécité par atrophie

optique. Cette notion, déjà mise en doute par Mollaret, Renard et Mme Tranos, ne nous paraît pas exacte, du moins en totalité. Sur les 14 cas de stase que nous avons pu observer, 3 seulement ont présenté une atrophie résiduelle. Or nos malades, y compris ceux qui sont morts, ont été suivis, après constatation de la stase papillaire, pendant un laps de temps suffisamment long pour que l'atrophie « post-stase » ait eu le temps de s'installer : elle peut donc être considérée comme rare.

L'évolution générale de la maladie permet de distinguer :

— Cinq malades actuellement en vie : chez deux d'entre eux, la stase a été constatée dès le début de la maladie ; ils sont guéris mais l'un conserve une image d'atrophie optique ; le fond de l'œil de l'autre est redevenu normal. Les trois autres malades ont présenté une stase papillaire en cours d'évolution, elle a disparu sans séquelle une seule fois. Dans les deux autres cas persiste une pâleur papillaire. Ces trois malades sont guéris, à l'exception d'un seul qui est en fin de traitement mais pour lequel la guérison paraît assurée.

— Par contre, les 9 autres sujets sont morts. Les fonds d'yeux étaient normaux chez eux au début de la méningite, la stase n'est apparue qu'au cours de la période préterminale.

3° Les *pâleurs papillaires* constatées dans 18 cas (18 %) se divisent en deux groupes :

a) Les pâleurs accompagnées de baisse de l'acuité visuelle et parfois même de cécité : quatre cas. On peut alors parler d'atrophie optique vraie ; cette dernière est toujours apparue en cours de traitement. L'un de ces malades est mort, porteur d'une volumineuse hydrocéphalie. Parmi les trois autres, deux ont une cécité définitive ; chez le troisième une intervention chirurgicale a permis une récupération presque totale de l'acuité visuelle. Voici d'ailleurs un résumé de son observation :

Observation 11.759 : Méningite tuberculeuse d'apparence primitive. Hydrocéphalie de type Cairns dépistée d'emblée ; au troisième mois amblyopie progressive avec aspect de pâleur papillaire. Intervention et libération très incomplète des adhérences canaliculaires. Récupération visuelle cependant. Guérison.

A... Marthe, âgée de 18 ans, est adressée à la Clinique des Maladies Infectieuses le 24 février 1949 pour un syndrome méningé fébrile avec paralysie des deux VI^e paires crâniennes. Elle est dans un état subcomateux. Son L. C. R. contient 1 gr 40 d'albumine et 142 éléments. Sucre et chlorures sont diminués. Présence de B. K. décelés après inoculation au cobaye. Dès le début, le fond d'œil montre une hyperhémie papillaire bilatérale et, par encéphalographie gazeuse, nous dépistons un syndrome de Cairns discret ; les ventricules latéraux sont d'ailleurs légèrement asymétriques (le gauche plus grand que le droit). Traitement par voie mixte classique (2 grs de streptomycine par jour et 0 gr 10 intra-rachidienne pendant 20 jours). La conscience redevient normale au 10^e jour et une semaine plus tard, apparaît une hémiplégie gauche qui disparaît vite. Son installation coïncide avec l'enregistrement d'un tracé E. E. G. où l'on note un rythme delta diffus prédominant nettement dans les deux déri-

ventions antérieures droites et accompagné d'ondes en opposition de phases. Réaction de B. W. positive dans le L. C. R. (avec l'antigène Calmette-Massol) une seule fois. Au 70^e jour, la malade accuse une baisse très nette de l'acuité visuelle. Elle ne peut lire le journal. A l'examen ophtalmoscopique, on note **une pâleur papillaire avec bords flous et aspect de bavures**. Cet aspect persiste en même temps que s'accroît l'amblyopie et, vingt jours plus tard, une intervention neuro-chirurgicale est décidée (Professeur agrégé Cl. Gros) dans le but de libérer les adhérences arachnoïdiennes situées probablement dans le canalicule optique. La base est malheureusement le siège d'un feutrage arachnoïdien très dense, très envahissant et on doit renoncer, au cours de l'intervention, à une libération complète. L'arachnoïdite optique est pratiquement inabordable. Injection de streptomycine in situ. A notre surprise, quelques jours plus tard, se produit une récupération de plus en plus nette de l'acuité visuelle. La malade peut lire et, contre toute attente, la guérison survient au 6^e mois du traitement. Elle se maintient encore actuellement, 2 ans après le début de la méningite.

Il paraît évident que l'intervention neuro-chirurgicale n'a pas agi ici directement sur les lésions du nerf optique ou de ses enveloppes méningées. Seule, une action sur la vasomotricité peut être envisagée, nous verrons plus loin comment on doit la concevoir. L'arachnoïdite optique canaliculaire, à laquelle Cazaban a consacré une étude récente très complète, se présente donc du point de vue ophtalmoscopique, d'une façon assez évocatrice. Des observations semblables à celles de notre malade semblent le démontrer et imposent une décision neuro-chirurgicale d'urgence.

b) Les pâleurs isolées, sans baisse de l'acuité visuelle, sont beaucoup plus fréquentes, puisque nous les avons constatées dans 14 cas. La pâleur apparaît primitive chez 6 malades, au début du traitement. Fouquet, Debré, Cathala et Bastin, Beauvieux, Damade et leurs collaborateurs, Cifarelli et Grasso, Matos Sousa enfin ont rapporté récemment des exemples comparables. Ces malades sont tous morts. On ne peut pas qualifier d'atrophie une telle pâleur à l'origine de laquelle existe sans doute un trouble vasomoteur (Bonnet et Bonnamour).

Par contre, dans les huit autres cas, nous retrouvons une cause à l'origine de la pâleur papillaire. Sept fois il s'agissait de pâleur post-névritique, apparue au décours d'un œdème ou d'une stase : cinq de ces malades ont guéri, un est mort, le dernier est encore en cours de traitement. Le huitième malade, décédé au cours d'une rechute, présentait une pâleur consécutive à un tuberculome du chiasma. Voici son observation :

Observation 11.326 (1) : Méningite tuberculeuse. Intervention neuro-chirurgicale au 5^e mois (M. Feld) : ablation d'un tubercule du chiasma. Amélioration et arrêt du traitement streptomycinique au 9^e mois. Rechute trois mois plus tard. Blocage spinal... Décès.

(1) La première partie de cette observation a été publiée par M. Feld et J. Sicard : observation II de la communication « sur deux cas de tuberculome du chiasma » présentée, le 6 novembre 1947, à la Société de Neurologie de Paris ; in *Rev. Neurol.*, 79 ; 1949, 664-666.

M... Paule, âgée de 27 ans, est traitée du 7 mai 1947 au 10 février 1948 à Paris (dans le service du Dr Lechelle) pour méningite tuberculeuse bactériologiquement affirmée. Apparition dans le cours du premier mois, d'ophtalmoplégies multiples et bilatérales qui régressent sous l'effet du traitement. Le 9 août 1947 s'installe une hémianopsie bitemporale avec baisse de l'acuité visuelle et atrophie optique post-stase. Le 4 octobre 1947, intervention du Dr Feld après ventriculographie montrant une dilatation modérée de la corne frontale gauche et un défaut d'injection des récessus antéro-inférieurs du III^e ventricule. Un tubercule « gros comme une noisette, faisant corps avec le chiasma et le nerf optique gauche est morcelé et enlevé ». Par la suite, amélioration progressive de l'état méningé et au neuvième mois, le traitement streptomycinique est interrompu.

Le 3 mai 1948, la fièvre se rallume accompagnée d'un syndrome méningé et de paralysie des deux moteurs oculaires communs. Le L. C. R. contient 5 gr 50 d'albumine et 60 éléments. F. O. D. G. : **image d'atrophie optique**. Par la suite, apparaissent des granulations choroïdiennes. Le blocage rachidien s'affirme les jours suivants par la dissociation albumino-cytologique : le liquide lombaire renferme 36 gr d'albumine et le liquide cisternal 1 gr 50. Vingt jours après le début de la rechute la malade tombe dans un état d'obnubilation de plus en plus marqué et meurt le 29 mai 1948.

Si l'on compare à ces divers aspects le nombre de fonds d'yeux normaux (32 cas) parmi lesquels nous comptons un nombre plus important de malades morts que de malades guéris, on se rend compte que l'ophtalmoscopie seule ne peut évidemment pas apporter d'éléments très précis dans l'élaboration du pronostic. *Une papille anormale exprime à coup sûr l'atteinte méningo-encéphalique ; une papille normale ne l'exclut pas*. L'explication de cette carence ophtalmoscopique souvent paradoxale a déjà été donnée par Dupuy-Dutemps (1909) ainsi que nous le verrons ultérieurement.

Nos résultats statistiques se trouvent résumés dans le tableau suivant :

ASPECTS OPHTALMOSCOPIQUES	NOMBRE DE CAS	EVOLUTION DE LA MALADIE
Œdèmes papillaires.	25	8 guérisons. 17 D. C. D.
Stases papillaires.	14	4 guérisons 1 en traitement 9 D. C. D.
Pâleur papillaire.	18	8 guérisons. 1 en traitement 9 D. C. D.
F. O. normaux.	32	10 guérisons. 22 D. C. D.

Tableau synoptique indiquant les divers aspects ophtalmoscopiques observés en confrontation avec l'évolution générale de la maladie.

V. Les manifestations électro-encéphalographiques

Au début de notre étude, nous avons été amené à envisager les divers aspects électro-encéphalographiques constatés à la phase initiale de la tuberculose méningée. Au cours du traitement, ces aspects se modifient sensiblement et les anomalies précédentes se précisent. La valeur diagnostique de l'E. E. G. cède alors le pas à son intérêt pronostique. Seule une confrontation des tracés avec les données anatomo-radiologiques nous a permis d'attribuer les premiers à une atteinte précise des diverses zones méningo-encéphaliques. Par anticipation, et dans le but de clarifier cet exposé, nous devons parfois assigner aux tracés de la phase évolutive une valeur localisatrice, il nous sera facile ultérieurement, à la suite de notre exposé analytique, de démontrer le bien-fondé de cette dernière. Reprenant pour l'adulte la classification adoptée chez l'enfant par Chaptal et Passouant, nous pouvons distinguer ici deux groupes d'anomalies E. E. G. qui s'opposent non seulement par leur aspect morphologique mais encore par leur valeur pronostique.

1° Les perturbations monohémisphériques.

De tels tracés sont caractérisés par la localisation unilatérale des anomalies. Ces dernières, constituées par des ondes lentes de type delta, ou semi-lentes de type thêta, prédominent en effet nettement sur les dérivations d'un seul hémisphère (fig. 12). C'est surtout sur les dérivations centrale et antérieure que ces ondes se retrouvent ; plus rarement, elles intéressent avec prédilection soit les dérivations postérieures, soit les dérivations antérieures. Il est rare que la localisation puisse être nettement précisée. Dans un cas cependant grâce à des enregistrements transverses, la région de la vallée sylvienne a paru être son siège électif. Aux anomalies lentes s'associent parfois des ondes en opposition de phase, permettant de localiser l'origine des anomalies électriques de façon plus certaine. Quoi qu'il en soit ces dernières n'ont qu'un caractère prédominant sur telle ou telle dérivation, ou sur tel ou tel hémisphère, les dérivations voisines ou l'hémisphère opposé donnant naissance à des anomalies incontestables mais mineures ; *l'asymétrie des traces est toujours respectée*. La fugacité des manifestations cliniques associées (hémiplegies) et cet aspect du tracé électrique permettent déjà de prévoir la nature de leur substratum anatomique : il peut s'agir en effet d'un œdème cortical, développé au voisinage de lésions pie-mériennes, peut-être de tubercules, semblable à l'œdème périfocal des tumeurs cérébrales. De tels tracés ont été qualifiés par Chaptal et Passouant *tracés de méningo-corticalite*. Afin d'éviter des confusions de termes, nous proposons de substituer à cette appellation celle de *méningo-corticite* (1), les anomalies exprimant une souffrance

(1) En réalité il semble que l'un et l'autre termes soient inexacts. Peut-être vaudrait-il mieux utiliser une dénomination volontairement moins précise et dire tracé « méningo-cortical »,

du cortex. Cette dernière a été mise en évidence chez dix malades. Six d'entre eux présentaient alors une hémiplégie correspondant à une atteinte des aires corticales dont la souffrance s'extériorisait sur le tracé électrique. Chez une malade même, une intrication d'ondes théta et delta existait sur les trois dérivations homolatérales : à son hémiplégie s'associait une déviation conjuguée de la tête et des yeux ; peut-être dans ce cas, l'atteinte corticale était-elle particulièrement diffuse. Les quatre autres sujets ne présentaient au moment de l'enregistrement

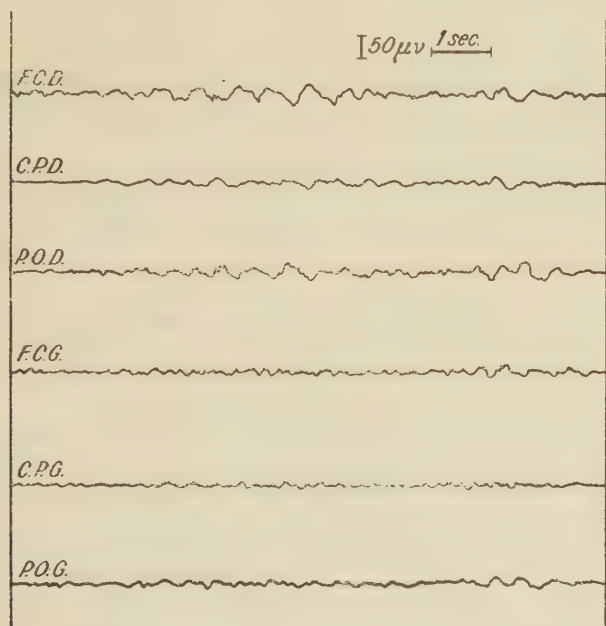


FIG. 12. — Tracé E. E. G. enregistré au cours du 1^{er} mois de traitement : ondes delta dans les dérivations droites avec quelques oppositions de phase dans les 2 dérivations antérieures. Il s'agit d'un tracé de méningo-corticite (ayant précédé de quelques jours l'apparition d'une hémiplégie gauche).

aucune symptomatologie clinique particulière ; leurs tracés n'en sont pas moins comparables en tous points aux précédents. En règle générale, c'est au cours du premier mois ou des premières semaines de l'évolution que la méningo-corticite est décelée.

2° Les perturbations symétriques, synchrones.

Localisées en général aux dérivations frontales, rarement diffuses, les anomalies qui les caractérisent sont constituées, dans les cas typiques, par des ondes lentes (à 1, 2, 3 C/s) ou semi-lentes. Ces ondes, du fait de leur régularité et de leur ampleur, prennent le plus souvent

une allure *sinusoïdale* ; elles sont identiques dans deux dérivations symétriques ; leur synchronisation est absolument parfaite (rythme transmis) (fig. 13). De telles perturbations correspondent, toujours selon la même nomenclature, aux tracés de *méningo-diencephalite* isolés récemment par Euzière, Passouant et Latour sous le nom de *tracés de souffrance basale*. Ils expriment en effet une souffrance profonde de l'hypothalamus ou des centres voisins et le rythme lent auquel ces lésions médianes donnent naissance est transmis aux deux hémisphères de façon synchrone.

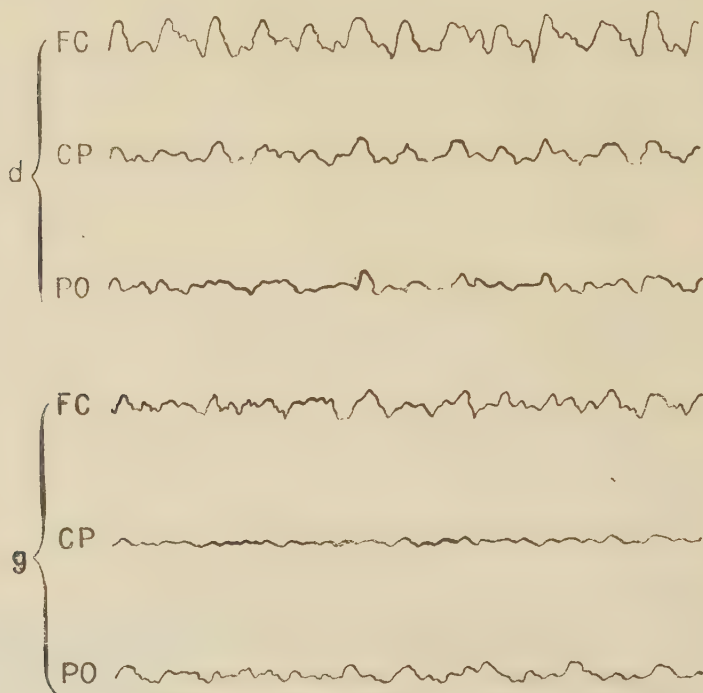


FIG. 13. — Tracé E. E. G. de « souffrance basale ». Grandes ondes delta sinusoïdales, hypersynchrones, prédominant dans les deux dérivations frontales.

Les tracés de souffrance basale ont été enregistrés chez 21 malades. Dans 14 cas il s'agissait de perturbations apparues spontanément. Dans les 7 autres, les anomalies frontales se précisaient ou même apparaissaient à l'épreuve d'hyperpnée. Il semble que nous soyons alors en droit de parler de « méningo-diencephalite à minima ». A ce propos, nous devons signaler le cas assez curieux d'un malade qui présentait une phase de sommeil spontané pendant l'enregistrement. Cette sensibilisation que nous n'avons nullement provoquée a fait apparaître un tracé typique de souffrance basale. Dix-neuf de ces sujets sont morts,

deux seulement ont guéri, mais conservent d'importantes séquelles. La valeur pronostique du tracé de souffrance basale apparaît donc indiscutable. La période de la maladie au cours de laquelle il peut apparaître est variable ; c'est fréquemment pendant le 2^e mois. Le plus souvent cependant, son apparition correspond à une aggravation de l'état clinique et précède de peu l'issue fatale (fig. 14). Il est rare de voir disparaître les ondes sinusoïdales frontales constatées au début (fig. 15). Nous avons observé cette éventualité chez deux malades. Un premier tracé de souffrance basale a été suivi, un mois plus tard, d'une amélioration s'exprimant à la fois sur le plan clinique et sur le plan électrique (fig. 16). L'un de ces malades est mort malgré tout après quelques semaines d'évolution, dans un état comateux. L'autre a présenté un syndrome d'engagement occipital au bout de plusieurs mois. Il semble donc que la constatation de ces tracés, même s'ils disparaissent par la suite, implique un fâcheux pronostic et que, tôt ou tard, la souffrance des centres vitaux de la base redeviendra l'élément prédominant de la tuberculose méningée.

Certaines constatations cependant nous obligent à reconsidérer ce point de vue, et en particulier l'observation suivante :

Observation 11.953 : Méningite tuberculeuse post-pleurétique avec légère hydrocéphalie communicante. Arrêt précoce du traitement streptomycinique. Constatation d'un tracé de souffrance basale à l'hyperpnée. Guérison mais installation d'un syndrome adiposo-génital.

T... Henri, âgé de 14 ans, présente en mai 1949 un syndrome méningé fébrile avec 0 gr 40 d'albumine et 100 éléments, au décours d'une pleurésie séro-fibrineuse. Fonds d'yeux normaux à l'entrée. Mise en évidence d'une hydrocéphalie librement communicante par encéphalographie gazeuse. Un traitement mixte aux doses quotidiennes de 1 gr. 50 de streptomycine par voie générale et 0 gr 05 par voie rachidienne est entrepris. Nous n'avons pu mettre en évidence de B. K. dans le L. C. R., par contre la réaction de B. W. avec l'antigène de Debains y a été une fois positive. Le tracé E. E. G. du début montre un rythme alfa occipital surchargé d'ondes à 4,5 c/s. L'hyperpnée fait apparaître dans les dérivations frontales des ondes sinusoïdales à 3 c/s. Il s'agit donc d'un tracé de méningo-diencéphalite à minima.

Au bout d'un mois et demi de traitement, l'enfant présente trois crises comitiales et le traitement local est interrompu. Une hémiplégie droite apparaît alors, à la suite d'une ventriculographie qui ne montre pas de modifications depuis l'exploration radiologique initiale, cependant que le tracé E. E. G. est caractérisé par des ondes delta survoltées à l'hyperpnée prédominant dans les dérivations antérieure et moyenne droites. L'enfant après deux mois et demi de traitement est considéré comme guéri. Son L. C. R. et son tracé se sont normalisés. Il persiste des ondes semi-lentes à l'hyperpnée en dérivation centropariétale droite. Cinq mois après le début, apparaît une obésité progressive accompagnée d'hypogénitalisme qui se précise par la suite. Actuellement, le syndrome adiposo-génital est typique.

Le diagnostic de tuberculose méningée vraie peut évidemment être mis en doute. Peut-être s'agit-il d'une méningite séreuse curable au décours d'une primo-infection. Il n'en reste pas moins vrai que le premier enregistrement

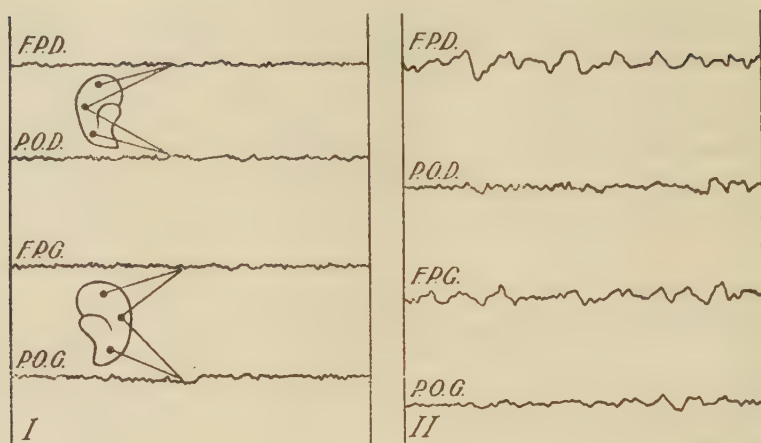


FIG 14. — I) Tracé E. E. G. de la phase initiale, peu volé, pratiquement normal.

II) Tracé E. E. G. enregistré au 8^e mois. Apparition d'ondes lentes delta sinusoïdales synchrones dans les deux dérivation antérieures, signant la souffrance basale.

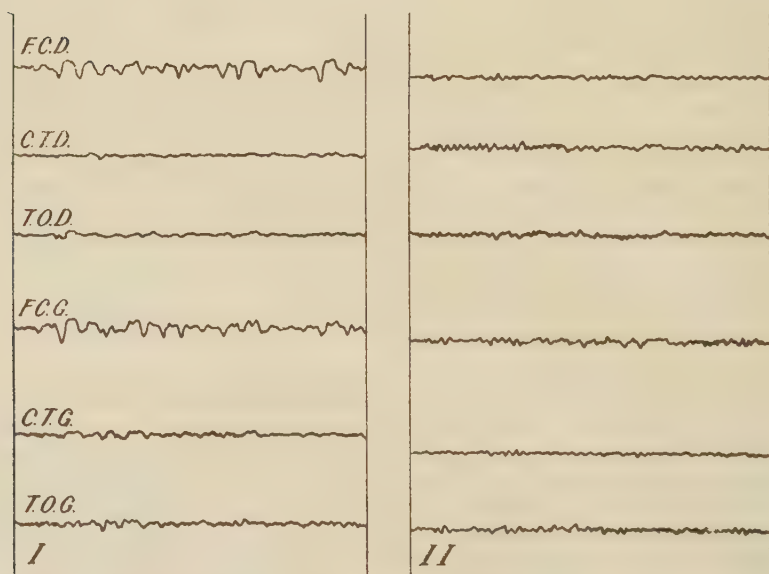


FIG. 15. — I) Tracé E. E. G. enregistré au cours d'une rechute au 8^e mois : tracé caractéristique de souffrance basale.

II) Quatre mois plus tard : tracé normalisé, l'hyperpnée n'amène aucune perturbation particulière,

E. E. G. a fourni la preuve d'une méningo-diencephalite et que la réaction de B. W. a été trouvée positive dans le L. C. R. Ces deux éléments sont nettement en faveur de la méningite tuberculeuse vraie. Quant au rôle neurotoxique de l'antibiotique chez ce malade, nous verrons ultérieurement ce que nous devons en penser.

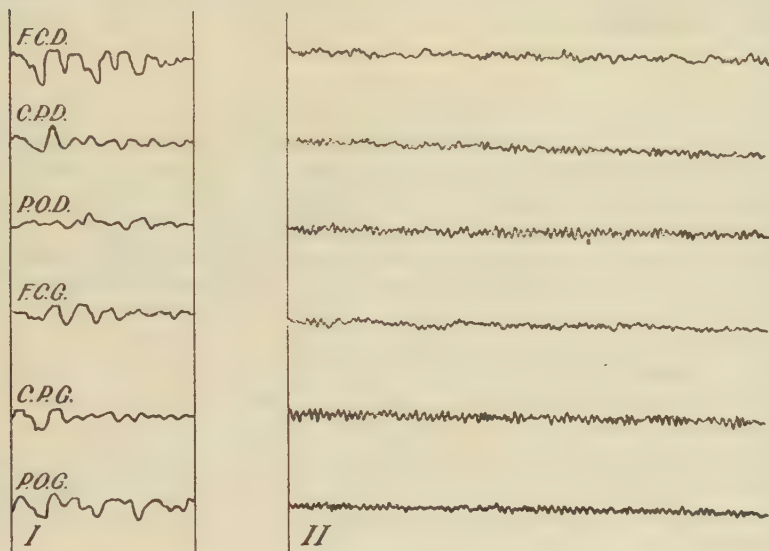


FIG. 16. — I) Tracé E. E. G. de la base initiale. Ondes delta sinusoïdales hypersynchrones prédominant en dérivations frontales : tracé de souffrance basale.

II) Le même malade, six mois plus tard. Le tracé E. E. G. s'est nettement normalisé. Il persiste seulement une légère diffusion antérieure du rythme alpha occipital.

La souffrance basale ne s'est manifestée sur le tracé de ce malade qu'après une épreuve de sensibilisation, en l'occurrence l'hyperpnée ; elle ne constituerait donc qu'une souffrance basale « à minima ». Doit-on pousser plus loin et envisager une atteinte fugace purement fonctionnelle des centres diencephaliques ? Nous ne le pensons pas car, malgré sa guérison, le malade conserve comme séquelle un syndrome adiposogénital. L'atteinte des noyaux de la base a donc pu être élective. Elle n'en a pas moins laissé des lésions vraisemblablement irréversibles.

L'allure même des tracés de méningo-diencephalite mériterait une étude plus approfondie, nous ne pouvons l'envisager avant d'avoir entrepris celle des constatations anatomiques. Cependant, et ce point de vue sera plus loin absolument confirmé, la prédominance des anomalies dans les dérivations frontales laisse déjà supposer une prédominance des lésions dans la partie antérieure de la zone méningo-diencephalique. On ne comprendrait pas sans cela que des anomalies dont l'origine

est située dans une région cérébrale aussi profonde et aussi centrale n'aient pas une distribution plus diffuse. Chez l'enfant d'ailleurs nous avons constaté que les grandes ondes lentes sinusoïdales ont une tendance nette à la diffusion. C'est un fait d'observation dont l'explication se heurte à de nombreuses difficultés et qui une fois encore exprime la différence fondamentale entre la tuberculose méningée de l'enfant et celle de l'adulte.

**
**

L'étude de l'E. E. G. apporte, chez l'adulte comme chez l'enfant, de précieux renseignements au cours de la tuberculose méningée. Courjon, Exbrayat et Bonnet, ont récemment insisté encore sur sa valeur de contrôle. Les anomalies décelables sont sans doute moins fréquentes à partir d'un certain âge, leur valeur pronostique ne peut qu'en être accrue. C'est ainsi que nous avons parfois observé un certain retard dans l'apparition des tracés de souffrance basale. Chez d'autres malades l'E. E. G. est restée muette au cours de rechutes graves avec atteinte indiscutable de la base. Peut-être pourra-t-on « extérioriser » les anomalies par des procédés de sensibilisation plus efficaces que l'hyperpnée : le sommeil artificiel paraît être inutilisable chez des malades aussi fragiles. Les méthodes photogéniques n'ont encore été que rarement appliquées à la tuberculose méningée. Elles peuvent, dans l'avenir, compléter utilement les données que nous possédons déjà dans ce domaine.

Conclusions

L'étude des divers aspects de la tuberculose méningée traitée exprime incontestablement une nette prédominance des manifestations hautes, méningo-encéphaliques, par rapport aux manifestations d'origine méningo-médullaire.

Une telle impression va se confirmer lorsque nous envisagerons l'évolution et le pronostic de la maladie. Ce sont en effet les déterminations hautes qui rendent compte dans l'immense majorité des cas des mécanismes de la mort expliquant ainsi les échecs de la streptomycinothérapie. L'atteinte méningo-médullaire n'en demeure pas moins d'une remarquable fréquence. Elle constitue surtout, à l'heure actuelle, une détermination dont l'allure clinique est nettement précisée et dont le pronostic fonctionnel doit être encore réservé.

CHAPITRE IV

ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE MÉNINGÉE TRAITÉE

Nous avons décrit, dans le chapitre précédent, les diverses manifestations qui peuvent survenir au cours du traitement de la tuberculose méningée en essayant de déterminer la date d'apparition de chacune d'elles. Leur valeur pronostique peut donc être en partie soupçonnée. L'étude qui va suivre a pour but de préciser encore ces notions ; les modalités évolutives de la maladie nouvelle due à la streptomycine et les signes qui les caractérisent doivent faire son objet. Trois éventualités peuvent être distinguées : la guérison complète, la mort et la persistance de séquelles qui permettent d'évoquer parfois le problème des rechutes.

Avant d'étudier chacun de ces modes évolutifs, il est indispensable de donner rapidement une vue d'ensemble de nos résultats statistiques. Elle s'exprime en peu de mots. Sur 100 malades traités par la streptomycine nous avons obtenu 25 guérisons et 73 décès ; deux malades sont encore en cours de traitement ; l'un d'eux considéré pendant un certain temps comme guéri a présenté récemment une rechute ; c'est à cette occasion que son traitement a été repris.

Les guérisons sont de toutes sortes : dix d'entre elles durent depuis plus d'un an ; parmi elles deux se maintiennent même depuis deux ans ; chez trois autres sujets le traitement a été interrompu il y a dix-huit mois. Huit guérisons durent depuis plus de dix mois. Dans sept cas enfin, nous n'avons qu'un recul plus réduit qui ne dépasse pas six mois.

Parmi les 73 décès, la durée du traitement a été également très

variable, allant de cinq jours à plus d'un an. En règle générale, le décès survient au cours des quatre premiers mois. Chez douze malades, le traitement a été d'emblée inefficace, puisque la mort s'est produite avant le 15^e jour. Entre le premier et le quatrième mois, nous relevons trente décès. Les autres sont survenus soit avant la fin de la première année (27 cas) soit, exceptionnellement, (4 cas) au bout d'un an et demi, et d'ailleurs à la suite d'une rechute prolongée.

1° LES GUÉRISONS.

Ce sont les éventualités les plus rares puisque sur cent malades, nous comptons seulement dix guérisons complètes sans séquelles. Elles sont obtenues en règle générale au bout de neuf mois de traitement. Une telle durée n'est cependant pas toujours nécessaire et nous pouvons distinguer :

— d'une part des guérisons obtenues après six à neuf mois de traitement. Huit de nos dix malades entrent dans ce groupe. L'un d'eux même a été traité pendant un an ;

— d'autre part, des guérisons anormalement rapides, au nombre de deux. Elles ont été obtenues après un délai de trois mois, et sont superposables aux faits du même ordre signalés par Exbrayat. Ces malades avaient pourtant une méningite tuberculeuse bactériologiquement authentifiée. Aucun d'eux n'a présenté en cours d'évolution de signe pouvant faire suspecter une détermination encéphalo-médullaire.

Les tests de guérison, d'ailleurs difficiles à apprécier, sont essentiellement de quatre ordres : clinique, liquidien, électro-encéphalographique et ophtalmoscopique.

Du point de vue clinique, les malades guéris ont un état général parfait. Leur syndrome méningé disparaît rapidement, en quelques semaines au maximum. Aucune atteinte névraque n'est décelée chez eux. Chez les femmes la réapparition des règles constitue un signe favorable pratiquement constant. La vitesse de sédimentation nous a paru être un test infidèle car très souvent elle est peu accélérée même en période évolutive. Jamais nous n'avons observé la disparition de l'allergie signalée par J. Decourt et ses collaborateurs.

Le *liquide céphalo-rachidien* se normalise moins rapidement. Sa formule cytochimique ne doit comporter aucune modification. Dans les dix observations de guérisons la lymphocytose a pratiquement disparu ; l'albuminose s'est abaissé aux environs de 0 gr 30 ou 0 gr 40. Le taux des chlorures dépasse 7 grammes.

L'*électro-encéphalographie* constitue un élément de grande valeur que malheureusement nous n'avons pu utiliser de façon constante. Cer-

tains des tracés enregistrés à la fin de la maladie n'ont pas été précédés d'un enregistrement au cours de la phase évolutive. Il est donc difficile de parler dans de tels cas de tracés *normalisés*. Tout au plus pouvons-nous dire qu'ils sont normaux. Quoi qu'il en soit, un tracé entièrement normal doit être exigé comme critère de guérison complète.

L'*examen ophtalmoscopique* enfin ne révèle chez 10 malades aucune modification papillaire. Dans huit cas le fond d'œil est resté normal durant toute l'évolution. Les deux autres malades avaient présenté une image de stase au début de leur méningite ; elle a disparu sans séquelle.

Les dix cas de guérisons ainsi rassemblés concernent des malades chez lesquels le traitement est arrêté depuis plus de dix mois. Dire quel sera leur avenir paraît encore bien hypothétique. La guérison appuyée sur les critères que nous venons d'envisager ne peut être qu'apparente. Il y manque pour la considérer comme définitive des critères anatomiques plus précis que seules les explorations radiologiques auraient pu fournir.

2° LES ÉTATS SÉQUELLAIRES.

Ils existent chez quinze malades dont le traitement est actuellement interrompu depuis plusieurs mois. Aucun d'eux, bien entendu, n'a été soumis à une cure streptomycinique anormalement brève.

L'interruption sans risque immédiat de la streptomycinothérapie est basée essentiellement sur la disparition des signes généraux et du syndrome méningé, la normalisation du L. C. R. sous-occipital, le caractère stabilisé des modifications décelées par l'E. E. G. et l'examen du fond de l'œil.

Les séquelles peuvent s'exprimer de diverses façons :

a) *Du point de vue clinique* nous avons observé :

— des manifestations motrices parmi lesquelles figurent une hémiplégie dont l'origine spinale est fortement suspectée et une paraparésie qui évolue lentement vers l'amélioration ;

— des signes de souffrance médullaire très discrète, c'est ainsi que chez deux malades existe une difficulté mictionnelle isolée ;

— deux cas d'obésité progressive dont un s'accompagne d'hypogénitalisme. Nous devons en rapprocher le syndrome de Cushing observé par Lorenz chez un de ses malades et qu'il considère, à tort semble-t-il, comme une manifestation d'intolérance à la streptomycine. Et. Bernard rapporte également deux syndromes cushingoïdes ; chez une malade apparemment guérie nous avons aussi observé l'apparition de vergetures du tronc associées à diverses manifestations dysendocriniennes mineures. L'origine d'encéphalique de tels troubles est pratiquement indiscutable ;

— des manifestations comitiales du type petit mal caractérisées par des absences fréquentes, également en voie de disparition ;

— des troubles psychiques apparus tardivement après la guérison et en particulier un cas de débilité mentale grave. De tels faits ne sont pas exceptionnels et Heuyer signale à ce propos une observation de démence infantile ;

— enfin et surtout dix cas de *surdité*, qui posent encore actuellement, après trois ans de pratique de la streptomycinothérapie, un problème étiologique particulièrement discuté et doivent trouver leur place dans le cadre des manifestations méningo-encéphaliques. Il s'agit d'une surdité totale, d'origine centrale, qui parfois chez les jeunes enfants s'accompagne de désintégration du langage. Nous envisagerons ce délicat problème ultérieurement, à la lumière de constatations anatomiques. Dès à présent cependant deux éléments arrêtent notre attention : la surdité n'apparaît que chez des sujets longtemps traités par voie rachidienne et, parmi les modes d'administration de la streptomycine dans les espaces arachnoïdiens, il semble que la voie cisternale soit plus souvent en cause que la voie lombaire.

b) Les *perturbations du L. C. R. lombaire* expriment la persistance d'un blocage complet ou incomplet ainsi que l'objective la myélographie lipiodolée. Nous les avons observées six fois, latentes dans la moitié des cas, accompagnées chez les autres sujets de manifestations déjà signalées. Ces perturbations consistent essentiellement en une hyperalbuminose lombaire résiduelle qui contraste avec la normalisation du liquide sous-occipital ; ce dernier seul peut donc être considéré comme reflétant la guérison apparente dans de telles éventualités.

c) Les *séquelles optiques* sont constituées par les pâleurs papillaires. Nous les avons observées sept fois, latentes chez cinq malades, accompagnées chez les autres de baisse très importante de l'acuité visuelle réalisant pratiquement une cécité. L'un de ces sujets est également sourd. Malgré sa rareté une telle éventualité laisse évidemment entrevoir le retentissement social que peut avoir l'antibiothérapie et qui ne doit pas être méconnu. De tels cas peuvent faire envisager une intervention chirurgicale libératrice car l'existence d'une arachnoïdite optique y est à peu près certaine.

d) Du *point de vue E. E. G.* les tracés de fin de poussée évolutive sont des tracés en voie de normalisation plus ou moins complète. On peut alors parler véritablement de « tracés séquelles ». Là encore, ainsi que F. A. Gibbs et E. L. Gibbs l'ont montré au cours de diverses encéphalites, l'évolution électro-encéphalographique suit de très près l'évolution clinique. Nous avons observé onze tracés anormaux que caractérisent :

— soit des anomalies mineures telles qu'une tendance à la diffusion du rythme alfa occipital de base donnant alors au tracé un certain caractère « d'homogénéité » (fig. 16, II).

— soit une sensibilité accrue du tracé à l'hyperpnée ; sous l'effet de cette dernière, on peut voir dans ces cas un léger ralentissement et un survoltage du rythme avec apparition de quelques ondes thêta ;

— soit une intrication de rythme rapide à 15, 20 c/s et de rythme normal ou ralenti ;

— soit enfin une raréfaction de l'alfa réalisant un tracé plat. Celui-ci était particulièrement net chez une malade guérie mais atteinte d'atrophie optique avec cécité.

La plupart de ces anomalies peuvent coexister sur un même tracé. Ainsi se justifie le qualificatif « homogène » proposé par Passouant pour de tels tracés enregistrés en fin de poussée évolutive. Il est bon de se rappeler que l'apparition de ces séquelles électro-encéphalographiques ou la normalisation des tracés n'a qu'une valeur pronostique relative. Les unes et les autres n'expriment qu'une cessation momentanée des caractères évolutifs de la tuberculose méningée, la jonction cortico-sous-corticale conservant un certain caractère d'instabilité. Dans un certain nombre de cas analogues nous avons observé, en effet, lors d'enregistrements ultérieurs, des perturbations graves et des images de souffrance basale. L'apparition d'un tracé de fosse postérieure serait logique chez certains malades présentant un tableau d'engagement occipital chronique. Comme nous le verrons ultérieurement, des formations arachnoïdiennes pseudo-kystiques sont sans doute responsables de ces manifestations. Or nous n'avons jamais observé d'altération E. E. G. évoquant l'existence d'une néoformation de la fosse postérieure. Il faut savoir cependant que cette dernière est très souvent latente du point de vue électrique. (Lairy-Bounes et Fischgold.) Il est donc naturel d'enregistrer dans de tels cas des tracés normaux, même si les signes de souffrance végétative sont manifestes. L'absence d'ondes sinusoïdales exclut la participation d'encéphalique et permet d'attribuer une origine plus basse, peut-être bulbaire, au syndrome végétatif.

Nous devons signaler enfin dans le groupe des états séquellaires l'observation d'un sujet apparemment guéri mais porteur dès le début de sa maladie d'une volumineuse hydrocéphalie, un contrôle ultérieur nous permet d'affirmer sa persistance (fig. 11). Sur un plan plus général, la fréquence de la distension ventriculaire, séquelle de la tuberculose méningée, ne peut être davantage précisé. Garsche et Osuchon pensent qu'elle est souvent responsable des manifestations encéphalopathiques chroniques chez le jeune enfant.

L'évolutivité des séquelles est encore discutée car elle peut jouer un rôle dans l'apparition des rechutes. Exbrayat, après Et. Bernard, estime qu'une séquelle neurologique est l'indice d'une guérison incomplète. Seule la surdité n'implique pas fatalement la possibilité d'une rechute. L'avenir lointain de tels malades est donc à l'heure actuelle encore incertain. Nous avons déjà observé un certain nombre de reprises évolutives, parfois mortelles et plus ou moins tardives. Il est intéressant

de signaler à ce propos l'observation d'un de nos malades, comparable à celle récemment rapportée par Tapie, chez lequel la rechute est apparue après deux ans et demi d'arrêt du traitement.

Observation 11.106 : Méningite tuberculeuse de l'enfant bactériologiquement authentifiée. Evolution normale. Arrêt du traitement contre avis médical au bout de 3 mois. Reprise d'une vie normale et active plus de 2 ans. Rechute avec blocage spinal.

L... Claude, âgé de 13 ans, présente en septembre 1947 un virage de sa cuti-réaction tuberculinique à la suite d'une contagion familiale. Le 6 janvier 1948, 3 mois plus tard, l'enfant nous est adressé, au neuvième jour d'un état méningé fébrile, accompagné de diplopie. Son syndrome méningé est net. Le L. C. R. est typiquement perturbé : 2 gr 20 d'albumine, 7 gr de chlorures, 0 gr 29 de glucose et 195 lymphocytes. **Il tuberculise le cobaye au bout d'un mois et demi.** Fonds d'yeux normaux.

Le traitement streptomycinique est entrepris aux doses de 2 gr par jour, puis un mois plus tard de 1 gr, par voie générale. L'enfant reçoit d'autre part, 4 injections intra-rachidiennes. En deux mois l'apyrexie est obtenue et le syndrome méningé a totalement disparu. Il reste cependant dans le L. C. R. 2 gr 40 d'albumine et 29 éléments.

Le 25 mars 1948, l'état général est tellement parfait que la famille, contre avis médical, reprend l'enfant et refuse la continuation du traitement. Il s'agit donc d'un sujet traité précocement, certes, mais qui a reçu en tout 138 gr de streptomycine seulement.

Le traitement a été interrompu malgré la persistance de perturbations liquidiennes et, bien que nous ayons revu le malade, il n'a jamais voulu se soumettre à un nouveau contrôle. La guérison est cependant cliniquement complète et se maintient 2 ans et demi.

En octobre 1950 l'enfant présente une reprise fébrile. Les perturbations liquidiennes sont à nouveau typiques. L'évolution malgré la réinstauration du traitement se fait vers un blocage spinal affirmé manométriquement et par la dissociation albuminique.

Le traitement des rechutes pose parfois un problème difficile. A côté de la reprise évolutive franche, accompagnée de signes d'hypertension intracranienne, il n'est pas rare en effet d'observer des modifications purement liquidiennes et absolument latentes. La ponction lombaire de contrôle prend alors une grande valeur. On peut se demander si, dans les cas où il n'existe qu'une réaction cellulaire peu intense, la reprise d'un traitement local n'est pas plus néfaste qu'utile. D'autres critères pourraient dans ce cas être exigés car on risque d'avoir mis en évidence une réaction spontanément curable comme Andréu Urra, entre autres, en rapporte un exemple.

Il ne s'agit pas toujours de rechute tardive apparaissant après l'interruption de la streptomycine. Quelquefois, c'est chez des malades encore traités et apparemment stabilisés que le contrôle liquidien révèle une réapparition des anomalies ; là encore, on ne doit pas se contenter

de ces seules manifestations mais rechercher, avant d'envisager une reprise des injections locales, d'autres tests cliniques ou paracliniques : l'examen du fond d'œil et l'E.E.G. prennent alors une grande valeur étant donné la possibilité de perturbations liquidiennes d'origine médicamenteuse.

3° L'ÉVOLUTION VERS LA MORT

C'est l'éventualité de loin la plus fréquente dont les causes ne peuvent être envisagées ici que de façon fragmentaire. En effet seules les notions anatomiques apporteront des précisions indispensables à la compréhension du mécanisme de la mort dans la tuberculose méningée traitée. Nous pourrions ainsi mieux concevoir, après l'étude anatomique, les différences fondamentales qui séparent les échecs précoces des échecs tardifs de la streptomycinothérapie. Il convient seulement d'étudier dès à présent les manifestations qui précèdent l'issue fatale. Nous faisons abstraction des altérations papillaires sur l'inconstance desquelles nous avons déjà attiré l'attention ; de toutes façons, quand elles existent, elles s'associent au syndrome clinique d'hypertension intracranienne.

a) *Les manifestations cliniques.* — D'un point de vue purement analytique, on peut distinguer :

— le syndrome d'hypertension intracranienne qui en quelques semaines, parfois même en quelques jours, s'accompagne d'un état de torpeur progressive et aboutit au coma terminal ;

— le coma isolé : il s'agit alors de malades traités tardivement, à la phase où la conscience a déjà disparu, et qui meurent en quelques jours sans être sortis de leur coma ;

— la cachexie progressive : souvent accompagnée d'escarres volumineuses et disséminées ;

— les signes de souffrance du tronc cérébral caractérisés, répétons-le, par des crises de rigidité décérébrée et des troubles cardio-vasculaires ;

— l'hyperthermie brutale toujours observée dans les heures qui précèdent la mort ;

— les signes de souffrance médullaire dont l'aggravation est manifeste : les malades meurent comateux avec parfois des signes d'atteinte bulbaire.

b) *Les manifestations électro-encéphalographiques.* — Les altérations terminales ont toujours consisté, du moins dans les cas que nous

avons pu suivre, en anomalies lentes, synchrones, bifrontales, correspondant au tracé de méningo-diencephalite. Elles peuvent cependant être diffuses (fig. 17).



FIG. 17. — Tracé E. E. G. de la phase terminale. Dysrythmie polyrythmique lente diffuse, le rythme delta est cependant plus irrégulier et plus volté dans les dérivationes antérieure et moyenne gauches, ce qui traduit peut-être l'existence d'un processus méningo-cortical localisé à cet endroit.

c) *L'exploration radiologique.* — Elle a quelquefois permis de mettre en évidence une distension ventriculaire constituée sans doute dans les semaines qui ont précédé la mort.

De cette étude rapide, il est cependant permis de retirer des notions assez précises. Si l'on excepte les malades comateux dès le début du traitement et qui ont résisté d'emblée à la streptomycine, on peut envisager trois modalités dans l'évolution mortelle :

1) La mort survient au cours d'une atteinte médullaire prédominante mais avec des signes encéphaliques pouvant évoquer le syndrome de Landry. Cette éventualité est rare et nous ne l'avons observée que 3 fois.

2) La mort survient dans un tableau de souffrance diencephalique, clinique et électro-encéphalographique.

3) La mort enfin est précédée de signes de souffrance du tronc et survient très rapidement ou après plusieurs semaines dans un tableau *d'engagement chronique*.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES MODALITÉS ÉVOLUTIVES

Modalité de l'évolution	Temps au bout duquel elle s'est réalisée après le début du traitement	Nombre de cas	Total des cas
Guérison complète.	moins de 3 mois	2	10
	de 6 à 9 mois	7	
	1 an	1	
Guérison avec séquelle.	moins de 6 mois	2	15
	de 6 à 9 mois	6	
	de 9 mois à 1 an	5	
	15 mois et plus	2	
Décès.	moins de 15 jours	12	73
	moins de 4 mois	30	
	moins de 1 an	27	
	18 mois	4	
En cours de traitement.			2

Le premier cas s'apparente sans doute au syndrome suraigu décrit par Mollaret, puis Sedallian ; la seconde éventualité déjà signalée par Janbon et Bertrand s'accompagne souvent d'une normalisation du L.C.R. et nous verrons ultérieurement comment les notions anatomiques peuvent l'expliquer. Enfin il est très fréquent d'observer l'intrication de signes d'encéphaliques et des syndromes d'engagement.

Il resterait, pour compléter cette étude, à mentionner deux observations particulières. Dans l'une, l'issue fatale doit être imputée à une cause extra-méningée, en l'occurrence la perforation d'une bulle d'emphysème réalisant un pneumothorax suffocant. Cette observation mérite d'être citée car nous la retrouverons quand nous essaierons d'expliquer les causes des échecs de la streptomycine. L'autre cas concerne un jeune malade apparemment stabilisé qui présenta à la suite d'une rachicentèse une poussée évolutive. Mollaret a déjà attiré l'attention sur le rôle déclenchant de la ponction lombaire dans l'apparition des rechutes et notre observation semble s'apparenter aux faits qu'il a rapportés.

*
**

Ainsi s'exprime la gravité persistante, malgré la streptomycinothérapie, d'une détermination méningée tuberculeuse. L'atteinte encéphalique déjà responsable de la mort avant les antibiotiques reste la grande cause des évolutions fatales. Dès maintenant cependant, le mécanisme de ces dernières semble se préciser et cette notion s'affirmera encore plus loin. C'est peut-être là, sur le plan théorique, une des acquisitions les plus certaines de la streptomycine.

DEUXIÈME PARTIE

**ÉTUDE SYNTHÉTIQUE
LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES**

L'extrême diversité des manifestations mises en évidence par la clinique ou par les examens complémentaires nécessite un regroupement que seules des bases anatomiques rendent possible. Ce sont donc les données anatomo-pathologiques que nous envisagerons en premier lieu. La réalisation expérimentale chez l'animal de lésions méningées tuberculeuses offre un champ d'étude particulièrement vaste. Grâce à lui peut être précisée la différence entre les déterminations anatomiques évoluant spontanément et celles qui sont soumises à l'action thérapeutique. Sur de telles bases anatomiques et expérimentales, que nous aurions voulu certes encore plus complètes, nous pourrions alors isoler un certain nombre de grandes formes anatomo-cliniques de la tuberculose méningée.

CHAPITRE I

LES CONSTATATIONS ANATOMIQUES

Elles sont fondées d'une part sur les résultats de contrôles nécropsiques et l'examen microscopique des pièces qui en proviennent, d'autre part et très accessoirement sur des vérifications effectuées au cours d'interventions neuro-chirurgicales. Nous avons pratiqué 30 autopsies de méningites tuberculeuses traitées par streptomycine, concernant pour la plupart des adolescents et des adultes. A ces 30 autopsies nous pouvons ajouter trois interventions qui ont permis de réaliser des constatations macroscopiques fragmentaires.

Il est inutile d'isoler en une étude préalable les notions acquises dans ce domaine avant la streptomycothérapie. Un tel exposé entraînerait fatalement des répétitions. Nous préférons donc à propos de chaque détermination, exposer quelques faits précis qui pourront servir d'éléments de comparaison. Nous envisagerons successivement l'étude macroscopique des lésions, telles qu'elles se présentent au cours de la vérification nécropsique et surtout l'étude histo-pathologique ; cette dernière a été réservée à quelques points particuliers.

I. Etude macroscopique

A) LES LÉSIONS MÉNINGO-ENCÉPHALIQUES.

Avant la streptomycine, l'arachnoïdite caséuse de la base était bien connue chez l'enfant. L'hydrocéphalie par contre, considérée comme constante par certains auteurs (Whytt, Fothergill), était pour d'autres une lésion tout à fait secondaire.

Actuellement, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer la grande fréquence et la nette prédominance des lésions de la base. Les auteurs

anglais, Daniel en particulier, en donnent une description détaillée. Exbrayat apporte des documents iconographiques démonstratifs de l'importance que peuvent prendre ces lésions qu'il décrit sous le nom d' « arachnoïdite adhésive de la base ». A cause de sa fréquence, c'est son étude que nous abordons en premier lieu.

1° *Les lésions arachnoïdiennes de la base*, auxquelles de nombreux qualificatifs ont été appliqués, arachnoïdite adhésive, arachnoïdite caséuse, sont particulièrement nettes ; nous les retrouvons 28 fois sur un total de 30 vérifications anatomiques, soit dans la proportion de 93 % des cas. Elles peuvent revêtir divers aspects que nous distinguerons en trois groupes :

a) La présence d'un *amas de caséum* infiltré dans les mailles des espaces arachnoïdiens est l'aspect de loin le plus fréquent, constaté chez 25 malades. Il s'agit véritablement d'une arachnoïdite caséuse, *puriforme*, constituée par un amas de substance gélatineuse, gris-verdâtre, dans les citernes de la base. Par simplification, nous donnerions volontiers à cet aspect le nom de « *caséose basale* » (fig. 18), ce qui ne laisse présager en rien de sa nature anatomo-pathologique précise. On est frappé, dès l'ouverture du crâne, lorsque l'encéphale est soulevé, par l'étendue de cette caséose qui adhère à la face inférieure du cerveau, formant un manchon de pus autour des éléments en saillie, et s'infiltrant profondément dans les déhiscences. La substance caséuse est particulièrement dense au niveau des citernes opto-chiasmatique et optopédonculaire. Elle entoure parfois de toutes parts la tige pituitaire. En avant et latéralement, elle gagne les régions optiques et les vallées sylviennes ; elle peut se prolonger en coulées vers l'arrière et recouvrir la face inférieure des hémisphères cérébelleux (fig. 19), ou « combler » la citerne ambiante enserrant véritablement au « collet » la tige cérébrale. Dans certains cas, enfin, l'origine des nerfs craniens est englobée dans une atmosphère purulente caséuse. Au cours d'une intervention chirurgicale, nous avons pu vérifier le prolongement de l'amas caséux vers les canaux optiques. Sur une coupe frontale du cerveau passant par le plancher du III^e ventricule, la caséose adhère à ce dernier et sa limite supérieure se différencie mal de la substance nerveuse sus-jacente : on a alors l'impression qu'il existe à ce niveau une tuberculose infiltrative et parfois un ou plusieurs véritables tuberculomes, inclus dans le parenchyme. L'épaisseur de la caséose est très variable, allant de 3 à 4 mm à 1 ou 2 cm et formant alors dans la région médiane une surface convexe et lisse.

b) Chez trois de nos malades, nous n'avons pas retrouvé cet aspect puriforme. Il existait, au contraire, un véritable feutrage arachnoïdien, parfois assez épais, plus souvent constitué par un simple voile transparent ; dans un cas, il s'agissait apparemment d'une lésion d'allure cicatricielle, blanchâtre et dure : la malade chez qui nous l'avons trouvée (obs. 11.142) avait été traitée pendant 20 mois et était morte dans une crise d'engagement occipital. Ces lésions cicatricielles pou-

vaient donc être secondaires à la caséose du début. Dans un autre cas existait un voile arachnoïdien rougeâtre, hémorragique, kystique par endroits ; tout l'encéphale de ce malade était d'ailleurs très congestif et le siège de petites suffusions sanguines.

c) Les formations kystiques arachnoïdiennes ont été trouvées dans 7 cas ; elles siégeaient 6 fois dans la fosse postérieure, recouvrant les amygdales cérébelleuses et la moitié inférieure de la protubérance (fig. 20 et 21). Dans un cas, le kyste arachnoïdien, rempli par du L.C.R. sous tension, se trouvait au niveau de la citerne périchiasmatique. Nous avons déjà signalé un malade porteur d'un kyste hémorragique gros comme un noyau de cerise. Nous reviendrons ultérieurement sur le rôle de ces formations kystiques dans le mécanisme de la mort par engagement. De toutes façons, elles ne constituent pas des lésions d'allure évolutive, mais plutôt cicatricielles.

Il est à noter enfin que chez deux sujets aucune trace de lésion arachnoïdienne macroscopique n'a été trouvée à l'autopsie. La région de la base était absolument normale. Ces deux malades présentaient par ailleurs des lésions méningo-médullaires particulièrement importantes.

2° *Les lésions de la convexité* paraissent extrêmement rares. On peut parfois observer des granulations visibles à l'œil nu sur toute la surface des méninges ; leur caractère pathologique n'est d'ailleurs pas démontré. A vrai dire nous n'avons jamais trouvé au cours de nos examens nécropsiques la méningite localisée « en plaques » que signalent Riser, Gleizes et Mlle Sales mais dont ils estiment que l'on a exagéré la fréquence.

3° *L'œdème cérébral* est fréquent. Il apparaît très nettement à l'ouverture des méninges et le cerveau fait alors véritablement hernie. Cet œdème était très important chez un de nos malades, un nourrisson de 18 mois mort très précocement avec des signes de souffrance de la tige cérébrale chez lequel le cerveau extrêmement mou se réduisait « en bouillie » au moindre contact. Le L.C.R. était contenu dans les cavités encéphaliques dilatées sous très forte pression.

4° *L'hydrocéphalie* est souvent observée à l'autopsie, soit sur des coupes frontales (fig. 22), soit sur des coupes horizontales. Sauf dans les cas où elle est très importante, elle est d'ailleurs difficile à mettre en évidence sur un cerveau frais. Il faut donc attendre un certain délai avant de pratiquer les coupes, mais ce délai ne doit pas dépasser une ou deux semaines, faute de quoi un affaissement des parois ventriculaires se produit. Marshall et ses collaborateurs (Report of the Tuberculosis Trial Committee, 1948) ont ainsi découvert 46 hydrocéphalies au cours de 53 nécropsies. S.N. De en rapporte 6 cas sur 8 cerveaux examinés. De même Exbrayat signale que dans tous les cas observés (10 autopsies) il trouve une distension ventriculaire plus ou moins importante. De tels chiffres, s'ils sont indéniables, nous paraissent cepen-

dant constituer des proportions excessives. En effet, sur 25 cerveaux examinés dans ce sens, nous ne trouvons que 18 hydrocéphalies : tous les autres avaient des ventricules de dimensions strictement normales quelle que soit la coupe utilisée pour les mettre en évidence. Parmi ces 18 cas de distension ventriculaire, nous devons reconnaître que le diagnostic avait pu être fait 10 fois avant la mort par exploration radiologique. L'examen nécropsique n'a donc révélé l'existence de l'hydrocéphalie que dans 8 cas.

5° *Les foyers intracérébraux*, signalés par Baggenstoss, par Flory et ses collaborateurs, sont analogues à ceux décrits par Rich et Mac Cordock avant la streptomycine. La seule différence est qu'ici on peut difficilement apprécier s'ils préexistaient à l'envahissement pie-mérien. Il est en effet pratiquement impossible, en présence d'un tuberculome caséifié, constaté dans le cerveau d'un méningitique qui a évolué durant de longs mois, de dire si un tel foyer a été le point de départ ou s'est constitué pendant le traitement. De toutes façons nous avons rarement trouvé les tubercules. Ils siègent en plein parenchyme, gros comme un pois en général, offrant à la coupe le même aspect que la caséole basale, ronds et parfaitement limités. Chez 3 malades, nous avons observé des foyers multiples, en particulier sous-corticaux. Dans 4 autres cas, leur siège hypothalamique, dans le plancher du III^e ventricule, mérite d'être retenu (fig. 23, 24, 25) : encapsulés et entourés de parenchyme de toutes parts, ils ne peuvent cependant être confondus avec la caséole basale bien qu'ils aient coexisté. Une telle localisation, leur association avec l'arachnoïdite de la base et surtout le fait qu'ils ont eu une traduction électro-encéphalographique précise, sur laquelle nous reviendrons, à la période terminale seule de la méningite tuberculeuse, nous incitent à penser que ces foyers diencéphaliques sont une conséquence et non la cause de l'envahissement méningé.

Notre étude macroscopique des lésions encéphaliques apparaît bien entendu incomplète. Certains aspects peu importants ont été volontairement passés sous silence. D'autres, qui ont fait l'objet d'études histologiques systématiques, seront envisagés plus complètement dans un instant : nous voulons parler surtout des plexus choroïdes à l'examen desquels nous nous sommes particulièrement intéressé. Le microscope donne des renseignements suffisamment précieux sur leurs lésions pour qu'il soit inutile de les observer macroscopiquement. Certains auteurs prétendent les avoir trouvés lésés à l'œil nu ; nous n'avons que rarement observé leur caséification complète, seule modification évidente puisqu'ils sont à l'état normal recouverts de granulations.

De ces quelques observations macroscopiques on doit retenir essentiellement l'extrême fréquence de la *caséose basale* plus ou moins extensive, déjà soupçonnée par les explorations encéphalographiques et qui dès maintenant apparaît comme une des lésions fondamentales de la tuberculose méningée.

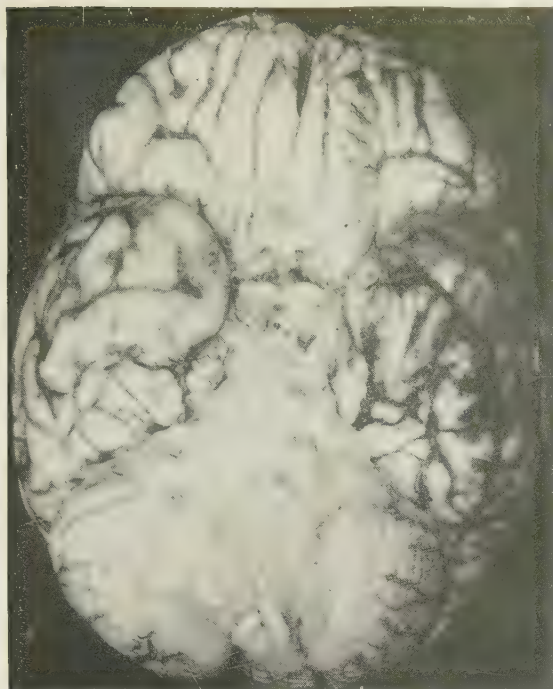


FIG. 18. — Arachnoïdite caséuse étendue à toutes les citernes de la base avec cependant nette prédominance postérieure.

FIG. 19. — Arachnoïdite caséuse de la fosse postérieure comblant l'espace inter-hémisphérique cérébelleux et circonscrivant la face postérieure du bulbe (mort par engagement).

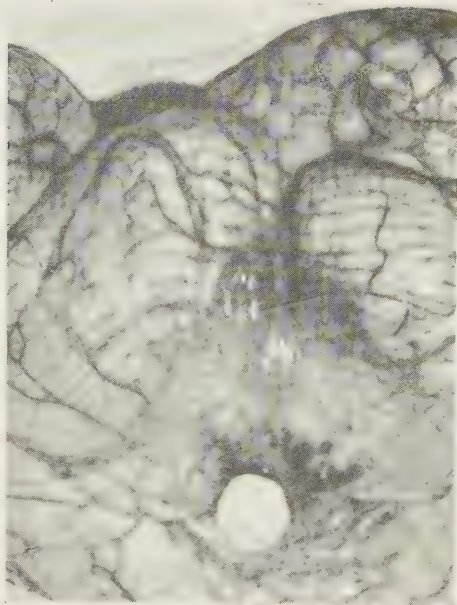




FIG. 20. — Schéma de la grande citerne cérébelleuse avec voile arachnoïdien épais tendu entre les deux hémisphères. (Malade mort par engagement chronique).

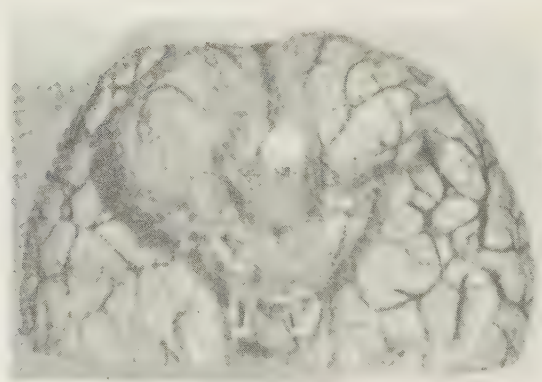


FIG. 21. — Arachnoïdite pseudo-kystique enserrant le bulbe et le tronc cérébral.

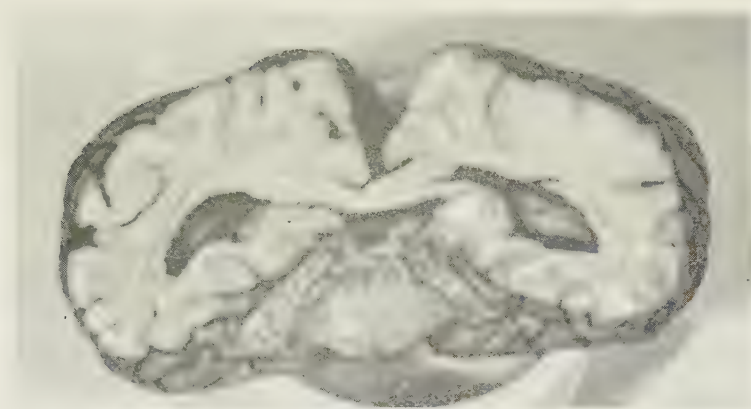


FIG. 22. — Hydrecéphalie. Importante dilatation des ventricules latéraux dont on voit nettement ici les cornes sphénoïdales.

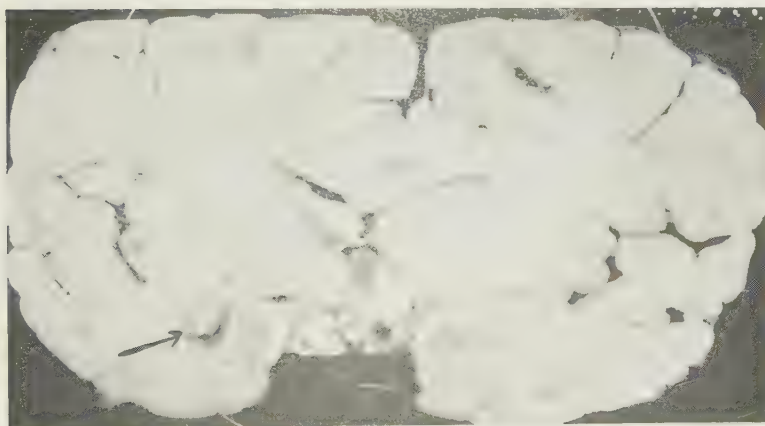


FIG. 23. — Coupe frontale. Tuberculome hypothalamique médian faisant hernie dans la cavité du III^e ventricule (méningo-diencéphalite). La flèche indique l'emplacement d'un autre tuberculome.

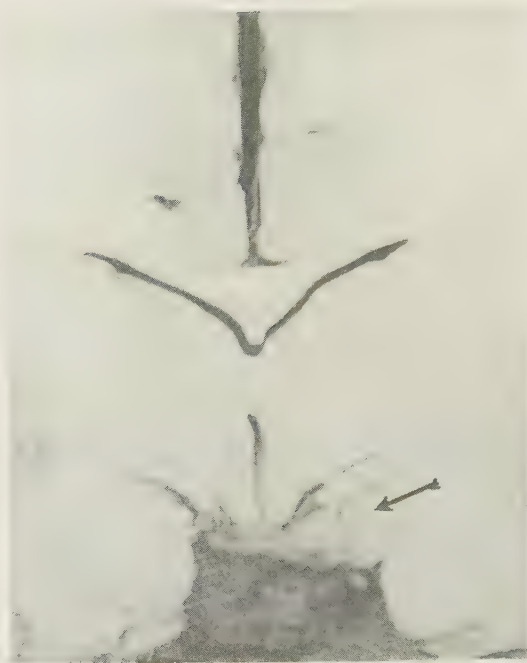


FIG. 24. — Coupe frontale passant par le III^e ventricule, réduit ici à une fente.
Tuberculome hypothalamique (méningo-diencephalite).

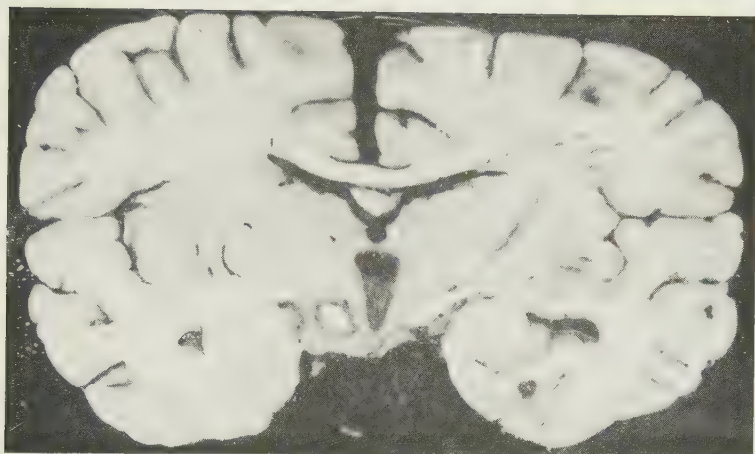


FIG. 25. — Coupe frontale passant par le III^e ventricule. Tuberculome hypothalamique latéral. Dilatation de V3 paraissant isolée. En réalité les ventricules latéraux sont aussi dilatés mais leurs parois sont ici affaissées, (Méningo-diencephalite).

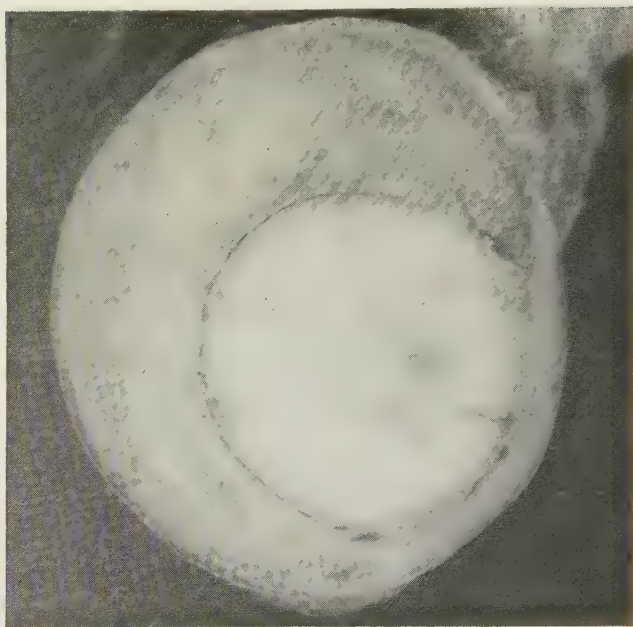
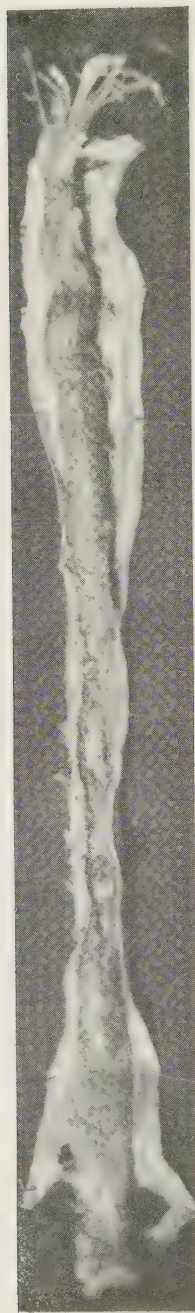


FIG. 26. — Pachyméningite spinale caséuse chez un malade ambulateur mort par engorgement. Noter la prédominance dans la région postérieure.

FIG. 27. — Méningomyélite diffuse. Sujet ayant présenté un tableau clinique de myélite transverse globale.

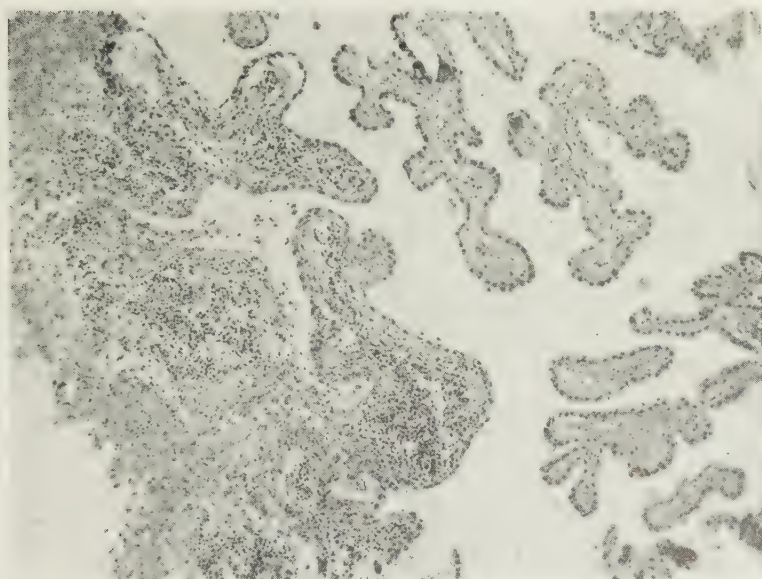


FIG. 28. — Plexus choroïdes. Infiltration lymphohistiocytaire massive d'un groupe de franges, les franges voisines sont normales.

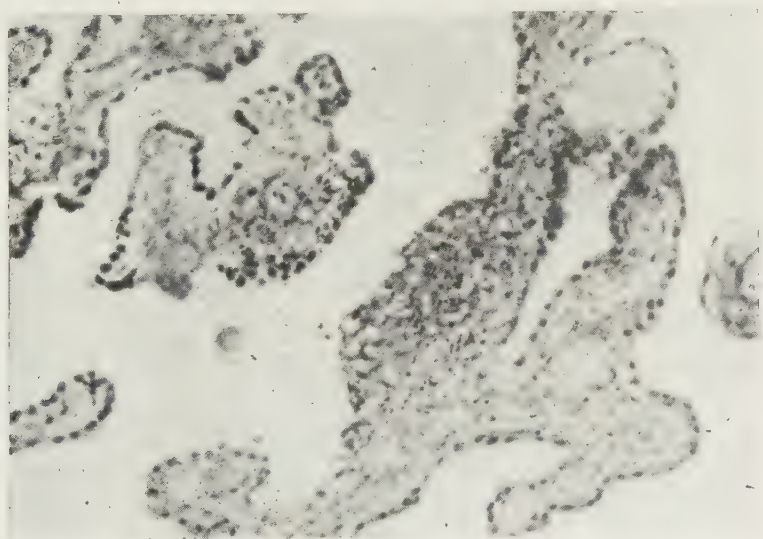


FIG. 29. — Plexus choroïdes. Infiltration lymphohistiocytaire localisée à une frange avec rupture de l'épithélium sus-jacent.

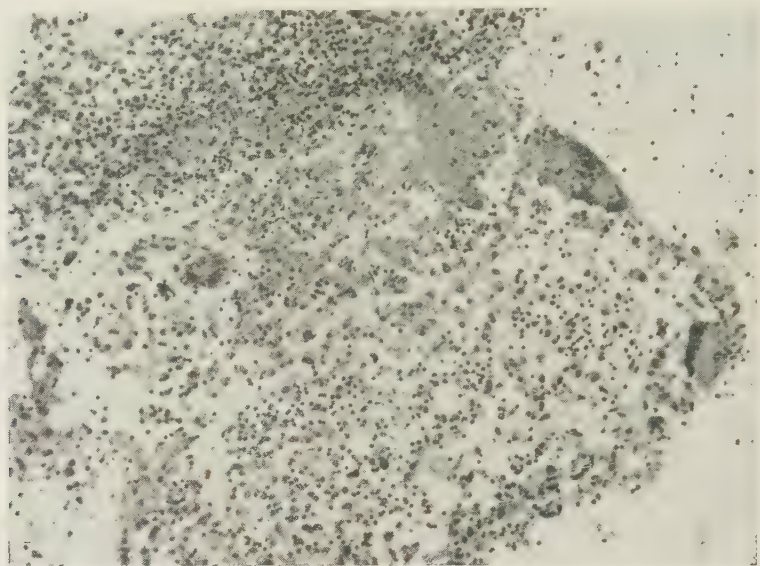


FIG. 30. — Plexus choroïdes. Caséification massive avec formations géantocellulaires (trois dont deux périphériques). Tuberculose choroïdienne apparemment primitive et isolée.

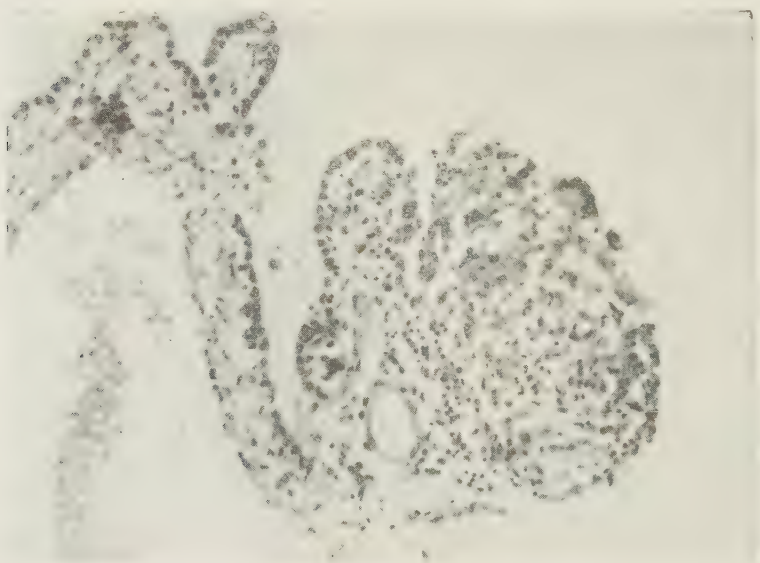


FIG. 31. — Follicule tuberculeux greffé « en champignon » sur une frange choroïdienne par ailleurs saine. Cellule géante au sommet du follicule.

B) LES LÉSIONS MÉNINGO-MÉDULLAIRES.

Elles intéressent essentiellement l'enveloppe méningée. Nous n'avons en effet jamais observé de lésion médullaire visible à l'œil nu, tuberculome de la moelle ou nécrose des éléments parenchymateux, au cours de nos contrôles nécropsiques. Par contre, l'atteinte méningée peut être macroscopiquement affirmée. A cinq reprises, nous avons constaté un épaississement considérable de la lepto-méninge constitué par un amas caséeux. Ce dernier formait dans un cas un véritable fourreau entourant la moelle de toutes parts ; il a plus souvent une localisation dorsale élective (3 cas). Cette lepto-méningite caséeuse postérieure, presque aussi large que le tissu nerveux lui-même, forme alors un coussinet nettement visible sur le cliché (fig. 26). L'amas caséeux blanc nacré présente le même aspect que la moelle elle-même. Il en est pourtant nettement séparé par un liseré noirâtre qui correspond vraisemblablement à une infiltration de pigments hématiques, limitant l'arachnoïdite de toutes parts, prédominant sur la pie-mère mais intéressant aussi la pachy-méninge. Dans un seul cas l'examen macroscopique laissait prévoir de façon nette des lésions de la moelle associées aux lésions des méninges. Ces dernières en effet adhéraient entièrement au parenchyme, l'ensemble formant un cylindre très irrégulier, alternativement aminci et boursoufflé (fig. 27).

II. Aspects histo-pathologiques

L'étude histo-pathologique de la méningite tuberculeuse est particulièrement longue et difficile... Si l'on veut la réaliser complètement, il est nécessaire de faire appel à des techniques de préparation fort diverses en particulier dans l'examen du parenchyme nerveux. Cet aspect du problème anatomo-pathologique étudié assez complètement avant la streptomycine (Laignel-Lavastine et Liber) n'a pu être envisagé que très grossièrement sur nos coupes. En effet, nous n'avons pas encore utilisé, nous proposant de le faire ultérieurement, les méthodes de coloration spéciale de ce tissu, seules capables d'en permettre l'étude cytologique précise. Nous avons dû nous contenter des colorations ordinaires à l'hématéine-éosine, complétées parfois par des colorations de Ziehl-Nelsen afin de mettre en évidence les bacilles de Koch. Ribaut fait au contraire état de recherches cytologiques isolées qui ne sont pas complétées par l'étude après coloration ordinaire. Il est ainsi permis de comparer l'intérêt des deux méthodes : la seconde affirme l'existence de lésions cellulaires dégénératives sans pouvoir en fixer la nature ; par contre, nos préparations permettent d'apprécier le caractère banal ou spécifique des altérations : considérée isolément notre technique serait donc préférable à celle de Ribaut, l'idéal restant bien entendu la confrontation des deux.

Les espaces arachnoïdiens, les plexus choroïdes latéraux et le revêtement épendymaire, les vaisseaux et les centres diencephaliques ont fait l'objet de recherches histopathologiques systématiques dans 28 cas. Par contre, le cortex et les foyers caséeux éventuellement découverts à la coupe macroscopique ont été étudiés de façon plus fragmentaire. Chez quatre malades, l'un atteint de surdité, les autres d'atrophie optique avec amaurose, nous avons pu observer microscopiquement la VIII^e paire et le nerf optique ainsi que son enveloppe méningée. Le bulbe a été examiné chez quelques malades dont l'évolution clinique pouvait faire soupçonner une atteinte ou du moins une souffrance de ses noyaux. La moelle enfin et son enveloppe ont fait l'objet d'une étude systématique dans 18 cas. Nous avons alors pratiqué des coupes à différents niveaux : cervical, dorsal et lombaire, parfois même du cône et de la queue de cheval.

Toutes ces zones explorées sont richement vascularisées : les lésions vasculaires seront envisagées à propos de l'étude de chacune d'elles et non dans une étude d'ensemble. Il est préférable en effet de ne pas dissocier les éléments qui constituent une région.

A) LES LÉSIONS MÉNINGO-ENCÉPHALIQUES.

A cause de l'intérêt tout particulier que nous leur avons porté avec L. Bertrand et surtout de l'importance pathogénique qu'elles peuvent avoir, nous exposerons d'abord les modifications des plexus choroïdes.

1. Les lésions des plexus choroïdes.

Les plexus choroïdes, bien que dérivés de la pie-mère, n'en constituent pas moins une annexe du système ventriculaire. Leur inflammation exudative est depuis longtemps considérée, au même titre que celle des parois épendymaires (Charcot et Bouchard), comme susceptible de provoquer l'apparition de l'hydrocéphalie.

Péron les a étudiés dix fois sans jamais y trouver de lésions tuberculeuses. Au contraire, ces dernières, signalées par Gintrac, Grisolle, Andral, ont été décrites plus complètement par Tsiminakis, Ophuls, Lœper qui les considèrent comme fréquentes sinon constantes. Lœper distingue, à côté des altérations spécifiques, des lésions banales de type congestif associées à de petites hémorragies observées avant lui par Rilliet et Barthez et par Armand-Delille. Il peut s'agir dans ces cas d'une infiltration lymphomonocytaire diffuse du stroma, sans bacille (Laignel-Lavastine et Liber), rencontrée dans un grand nombre d'observations de tuberculose méningée. De fréquence égale, la tuberculose choroïdienne s'oppose aux lésions banales et se caractérise par des altérations spécifiques du stroma et des villosités ; elle constitue selon Lœper le substratum anatomique d'une forme particulière, la forme somnolente, dont il rapporte 3 nouveaux cas en 1942 avec Ch. Bach et où s'associent d'ailleurs à l'atteinte des franges plexuelles des lésions

des parois du III^e ventricule. Deux types extrêmes de tuberculose des plexus choroïdes peuvent se rencontrer : le type confluent et le type discret. Le premier transforme les franges en une masse informe, siège d'une dégénérescence caséo-vitreuse très accentuée. Dans le type discret, on trouve à côté d'une infiltration lymphocytaire du stroma une « rupture » de l'épithélium et quelques nodules épithélioïdes au sommet des villosités ; ces dernières peuvent, par un processus de « coarctation », simuler des formations giganto-cellulaires. Lœper avoue n'avoir jamais observé de véritables cellules géantes, opinion confirmée à propos d'un cas par Delamare et Cain (1910). Après eux, cependant, Kment (1924) décrit au niveau des plexus des lésions spécifiques avec cellules géantes. Beres et Meltzer (1938) trouvent des formations tuberculeuses typiques 11 fois sur 28 examens. Blacklock et Griffin (1935) ont observé constamment des tubercules dans les granules compliquées de méningite. Engel enfin (1944) retrouve des lésions tuberculeuses dans 14 plexus choroïdes ; ses constatations confirment en partie celles de Lœper mais soulignent encore davantage la constance d'une telle atteinte et son caractère très souvent spécifique. Il décèle du reste à peu près constamment des bacilles de Koch au niveau des lésions choroïdiennes.

Depuis la streptomycine et jusqu'à ce jour, il semble que ces lésions n'aient fait l'objet d'aucun travail d'ensemble. On les trouve seulement mentionnées dans certaines études anatomiques, entre autres celles de Flory, Correl et leurs collaborateurs en Amérique, concernant 5 autopsies. Les auteurs belges Dubois, Linz, Delcourt et Van Wien ont observé des altérations spécifiques chez l'enfant et insistent sur leur caractère pauci-bacillaire. Pana et Lucchesi en Italie rapportent en 1947 deux observations anatomiques dans lesquelles les plexus choroïdes sont le siège d'une congestion intense et de lésions tuberculeuses exsudatives. Dans un de ces cas, ils notent cependant la présence de tubercules fibreux typiques. En France, jusqu'à ce jour, ce sont surtout les auteurs lyonnais qui se sont intéressés à cet aspect particulier du problème anatomique : Exbrayat mentionne 3 examens histopathologiques de plexus latéraux qui présentent essentiellement un œdème interstitiel avec infiltration cellulaire diffuse et hyperhémie. Le tissu plexuel est souvent modifié mais par « plages » seulement ; il peut renfermer des nodules épithélioïdes avec cellules géantes. Enfin Cornil, Mattei, Gastaut et Payan apportent quelques considérations générales sur ce sujet. De toutes ces observations éparées dans la littérature on ne peut évidemment retenir aucune idée générale quant au rôle des plexus choroïdes dans la pathogénie de la tuberculose méningée et en particulier dans la constitution de l'hydrocéphalie si fréquemment mise en évidence.

Notre étude personnelle porte sur l'examen de 25 plexus choroïdes latéraux. Les lésions observées, que nous exposons ici de façon purement analytique, peuvent se diviser de la façon suivante :

1° *Les lésions inflammatoires d'apparence banale* sont les plus fréquentes. Au minimum il s'agit d'une infiltration cellulaire, *lympho-*

histiocytaire, du tissu interstitiel qui paraît être la lésion élémentaire. Elle existe dans tous les cas où les plexus sont atteints, parfois isolée, parfois associée à des lésions plus importantes. Nous l'avons notée 20 fois sur 25. Le nombre des franges infiltrées est extrêmement variable : sur certaines coupes, on ne retrouve qu'une ou deux franges intéressées ; le plus souvent l'infiltration se limite à une zone de la préparation mais atteint plusieurs franges (fig. 28) ; dans certains cas enfin, elle est diffuse, plus ou moins dense et la totalité du plexus paraît envahie par les éléments lymphohistiocytaires. Dans une frange déterminée, l'infiltration peut doubler seulement l'épaisseur de la frange ; à l'opposé on trouve des franges très infiltrées et complètement déformées. Parfois la disposition des cellules réalise un véritable nodule épithélioïde avec couronne de lymphocytes autour d'histiocytes centraux. Il arrive enfin très souvent que la continuité de l'épithélium soit rompue en face de telles lésions banales (fig. 29). Cette rupture, dont l'importance ne saurait échapper à la compréhension générale de l'évolution de la maladie, est strictement localisée aux zones infiltrées, ce qui permet d'éliminer à son origine le traumatisme réalisé par la manipulation des coupes.

2° Les lésions d'allure spécifique sont moins constantes. Nous les avons observées dix fois : follicules avec cellules géantes ou tubercules avec caséification (fig. 30). Le follicule, d'aspect typique, est constitué par un amas de cellules à disposition épithélioïde renfermant en son centre une ou plusieurs cellules géantes. Il peut se développer sur une frange par ailleurs normale et former alors un véritable bourgeon pédiculé flottant dans la cavité épendymaire (fig. 31). Au cours d'un examen rapide on aperçoit parfois des formations susceptibles d'être confondues avec des cellules géantes (fig. 32). Il s'agit alors de « fausses cellules géantes » entourées d'un plissement de l'épithélium : ce dernier refoulé par un amas de sécrétion acidophile peut en effet se détacher sous forme de gouttelettes dans la lumière de la cavité ventriculaire. Le tubercule est l'image d'une lésion plus avancée : la frange plexuelle est alors le siège d'une caséification massive, ses bords ont subi un éclatement complet et les cellules géantes peuvent y rester accolées ou s'en détacher et aller à la dérive (la manipulation n'est peut-être pas étrangère à l'apparition d'un tel aspect).

Ici encore, comme dans les lésions les plus banales, la rupture de l'épithélium reste localisée ou du moins prédomine sur les franges qui sont le siège des lésions spécifiques. Le caséum peut donc se déverser dans le ventricule.

3° Des lésions banales, non tuberculeuses peuvent exister en surcharge sur les précédentes.

L'hyperhémie avec amas d'hématies dans les capillaires dilatés nous a paru moins fréquente que ne le dit Exbrayat. Loeper a observé d'autre part que les calcosphérites, amas crayeux concentriques formant de véritables « pierres choroïdiennes », étaient moins fréquents

dans la tuberculose qu'à l'état normal. Nous pouvons faire exactement la même remarque sans que l'âge des malades paraisse, dans nos cas, être en rapport avec cet aspect particulier.

Dans un seul cas toutes les franges choroïdiennes sont boursoufflées et ont leur épithélium décollé de l'axe conjonctivo-vasculaire (fig. 33). Cette pièce est celle d'un sujet apparemment guéri et mort subitement par engagement bulbaire vraisemblable. Il s'agit sans doute d'un *œdème interstitiel* survenu sur quelques franges légèrement infiltrées, la fixation formolée ayant entraîné une rétraction du stroma.

Enfin un dernier aspect doit être signalé : la coexistence de lésions inflammatoires ou spécifiques et d'une *infiltration à polynucléaires* située dans l'espace sous-épithélial (fig. 34). Ces éléments restent toujours assez superficiels ; nous les avons trouvés à trois reprises. L'épithélium sus-jacent n'est pas rompu mais seulement plissé et irrégulier. Dans un cas les polynucléaires envahissent les espaces extra-plexuels et entourent les franges. Le nombre de franges ainsi lésées est variable mais ce qui frappe c'est la localisation élective des polynucléaires sur une de leurs faces. Nous reviendrons plus loin sur cet aspect dans la réalisation duquel l'injection d'antibiotique semble jouer un rôle important.

Pour la plupart des coupes examinées, la recherche des bacilles a été réalisée systématiquement. Nous avons été frappé par l'extrême rareté avec laquelle on peut mettre en évidence des B. K. au niveau des plexus choroïdes.

II. Les lésions du revêtement épendymaire.

L'épendyme, aussi bien médullaire qu'encéphalique, a été systématiquement étudié pour la première fois par Ophuls qui décrit un aspect granuleux de ses parois, puis par Merle (1910). Il présente d'après Laignel-Lavastine et Liber une alternance de zones desquamées et de zones où l'épithélium est normalement conservé ; le tissu sous-épendymaire est le siège d'une infiltration banale leucocytaire ou microglie. Marinesco insiste sur l'intensité des lésions de la substance grise entourant l'aqueduc de Sylvius et le III^e ventricule ainsi que des noyaux infundibulo-tubériens (déjà signalées par I. Bertrand et Médakovitch) : l'hyperplasie névroglie considérable et les altérations cytologiques très nettes observées dans les noyaux péri-ventriculaires seraient l'apanage des formes hypersomniques de la tuberculose méningée. Schwarz a repris récemment (1948) l'étude des lésions épendymaires : la présence de granulations visibles à l'œil nu peut les faire prévoir ; elles sont pratiquement constantes, localisées ou diffuses.

Nous les avons observées aussi bien au niveau des ventricules latéraux, et en particulier sur la paroi voisine des plexus choroïdes, qu'au niveau du III^e ventricule. On retrouve ici des lésions à peu près identiques à celles déjà rencontrées dans les plexus :

— l'infiltration à prédominance lymphocytaire siège en deux points d'élection ; dans l'atmosphère périvasculaire et dans la zone sous-épendymaire. Autour des vaisseaux existe un véritable « halo » cellulaire dense diffusant parfois dans le parenchyme voisin mais infiltrant aussi l'adventice et toutes les tuniques vasculaires (fig. 35). La lumière des vaisseaux est bourrée d'hématies, vestiges d'une congestion intense. L'infiltration sous-épendymaire est moins constante. Elle forme au-dessous de la paroi ventriculaire une véritable « barrière » selon l'expression d'Exbrayat ; une ou deux rangées de cellules seulement la composent ;

— les nodules histiocytaires formés de cellules à forme épithélioïde existaient dans trois cas. Ils n'effondrent jamais la paroi épendymaire mais peuvent faire hernie dans la lumière ventriculaire (fig. 36). En aucun cas, nous n'avons observé de nodules pédiculés signalés par Exbrayat. Il existe toujours autour des nodules une ou plusieurs rangées de lymphocytes. Il est rare de constater dans la région sous-épendymaire des formations folliculaires spécifiques avec cellules géantes ; dans un cas ces dernières coexistaient avec un nodule histiocytaire ; dans un autre cas des cellules géantes ont été découvertes à la périphérie d'une zone caséifiée ;

— la caséification sous-épendymaire, toujours limitée, peut accompagner l'infiltration banale : elle est cependant rare. A deux reprises, nous avons constaté l'existence de *micro-abcès* isolés à centre caséux, de forme triangulaire sur la coupe et à sommet interne. Ces abcès « en coin » paraissent consécutifs à une tuberculisation de la paroi par le L. C. R. virulent. En même temps que le micro-abcès existait d'ailleurs chez un des deux malades une véritable « couenne » caséuse dans la lumière ventriculaire, au contact de la paroi épendymaire.

Ainsi donc, comme au niveau des plexus choroïdes latéraux, ce sont encore des lésions exsudatives qui prédominent ici, pratiquement constantes. Les formations de type folliculaire sont plus rares, parfois seulement ébauchées. Les lésions vasculaires et péri-vasculaires sont particulièrement importantes ; nous retrouverons du reste une telle intensité en d'autres points du névraxe.

III. Les lésions de la base.

Elles ont été étudiées jusqu'ici à plusieurs reprises. Tous les auteurs en effet se sont intéressés à l'arachnoïdite tuberculeuse cisternale. Riser, Gleizes et Milles Salles ont envisagé surtout les lésions parenchymateuses des centres diencephaliques. Doniach fournit également en 1949 une très bonne étude des altérations vasculaires. Exbrayat dans sa thèse fait un exposé complet des notions anatomopathologiques acquises depuis la streptomycine : « l'arachnoïdite tuberculeuse fibro-caséuse, dit-il, est constante au niveau des citernes de base ».

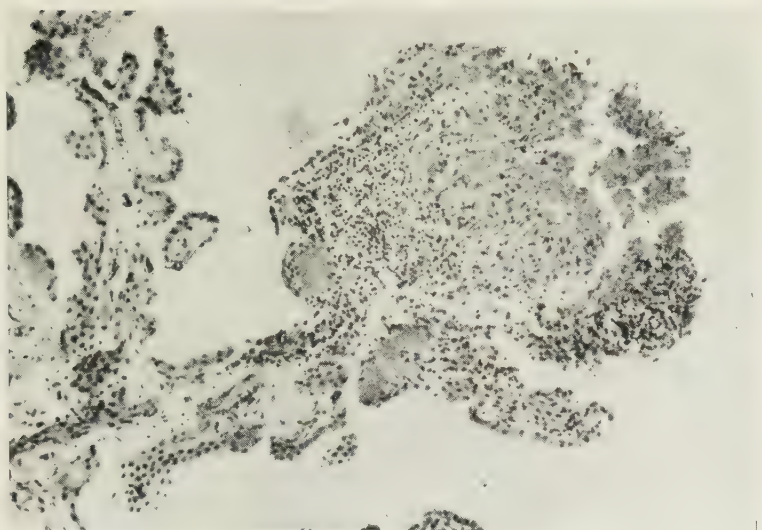


FIG. 32. — Plexus choroïdes avec tubercule « greffé » sur une frange. Le contenu caséux du tubercule se vide dans le ventricule. A sa base d'implantation, fausses cellules géantes (images de sécrétion acidophile).

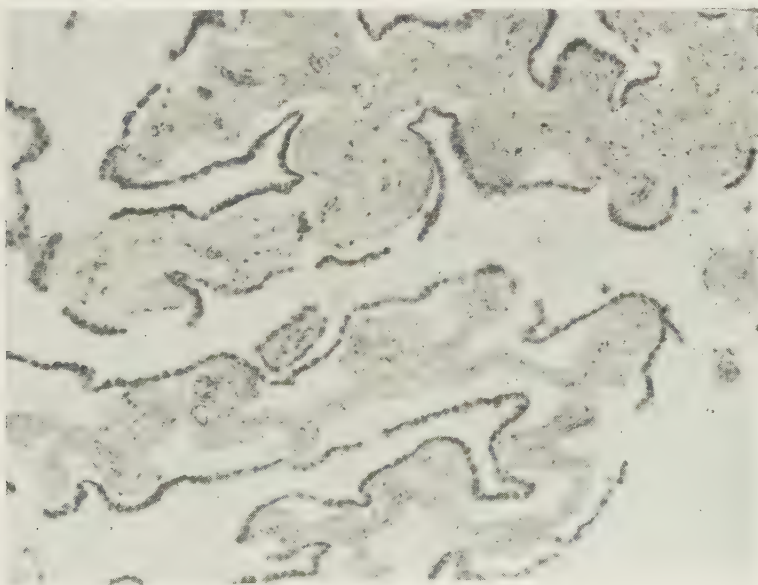


FIG. 33. — Plexus choroïdes latéraux. Important œdème décollant l'épithélium de l'axe conjonctivo-vasculaire des villosités (sujet mort par engagement).

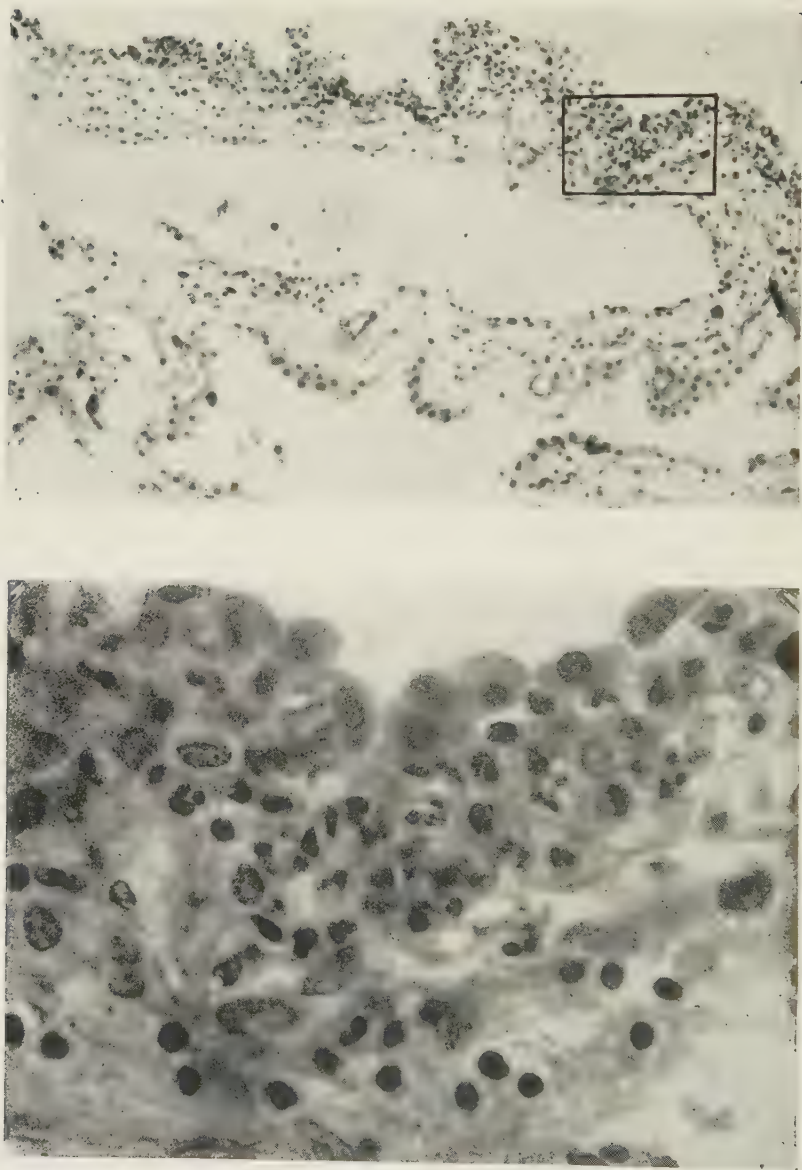


FIG. 34. — Plexus choroïdes. Amas de polynucléaires sous l'épithélium de la face libre d'une frange. Détail en cartouche. (Malade traitée par streptomycine intra-ventriculaire).

Il est inutile d'envisager les notions acquises à ce sujet avant la streptomycine : l'infiltration pie-mérienne diffuse, prédominant autour des vaisseaux (Gougerot, Kirschbaum, Weiman) avait pour siège d'élection les lacs de la base. Un tel aspect se retrouve à l'heure actuelle de façon constante.

Nos investigations personnelles portent sur une vingtaine d'examen mais ont dû rester incomplètes. Nous n'avons pu utiliser en effet de technique de coloration spéciale susceptible de mettre en évidence de façon précise les altérations des noyaux diencéphaliques. Avec les colorations ordinaires, il est possible cependant d'observer des lésions parfois importantes, banales ou spécifiques, exsudatives ou granulomateuses (Luzzatto), de la région hypothalamique.

1° La *lepto-méninge* est constamment lésée. Que l'on parle d'arachnoïdite fibro-caséuse, de cisternite (Feld, Benhamou) les altérations sont à peu près identiques dans tous les cas de tuberculose méningée traitée. Exbrayat insiste sur la fréquence des lésions folliculaires et l'oppose à son extrême rareté avant la streptomycinothérapie (I. Bertrand et Medakovitch). Nous devons reconnaître que sur nos coupes l'aspect folliculaire typique n'est pas particulièrement fréquent (fig. 37). Ce qui domine, c'est l'infiltration histiolympocytaire occupant toute la largeur de la lepto-méninge. Celle-ci est très épaissie (10 à 12 fois plus épaisse qu'à l'état normal), prend par endroits un aspect fibreux. Sur la plupart des coupes, on trouve, à côté de l'infiltration banale une *fonte caséuse* massive comblant les mailles de l'arachnoïde. L'infiltration histiolympocytaire est très dense à la périphérie des amas caséux. La caséification, lésion fondamentale de l'arachnoïdite de base, peut s'accompagner dans un tiers des cas environ de lésions folliculaires nettes ou ébauchées : les nodules formés de cellules épithélioïdes sont entourés d'un manchon lymphocytaire et, sur deux coupes, de formations giganto-cellulaires. Tel est l'aspect le plus fréquent. Il est rare par contre d'observer des follicules de Köster typiques.

Aux altérations de la leptoméninge cisternale nous devons opposer l'absence de lésions constatée au niveau des formations arachnoïdiennes pseudo-kystiques de la fosse postérieure. La paroi de ces « kystes » est en effet strictement normale.

2° Les *vaisseaux* ont été remarquablement étudiés avant la streptomycine : leurs lésions intéressent non seulement la paroi et l'atmosphère conjonctive péri-vasculaire mais encore la lumière du vaisseau :

— le tubercule vasculaire, décrit par Peron, existerait dans 60 % des cas, oblitérant les artères, surtout au voisinage des grandes scissures. Ce tubercule, lésion spécifique, bacillifère, est vraisemblablement à l'origine de la pie-mérite diffuse et parfois même des foyers de ramollissement cérébraux. Il s'étend, selon Peron, vers les espaces péri-vasculaires, à travers la paroi artérielle lésée. Orth nie la fréquence

d'une telle lésion ; Askanazy et Mlle Houcid la retrouvent, par contre, dans 13 cas sur 20.

— les lésions pariétales sont reconnues par tous les auteurs : l'endo-angéite de Huebschmann, la dissociation des éléments de l'adventice (Kock), les proliférations sous-endothéliales sont pratiquement constantes et diffuses. C'est dans l'adventice que naîtraient les cellules de l'exsudat pie-mérien. Là encore, les lésions prennent rarement un type folliculaire ; elles ont habituellement un aspect banal ainsi que l'ont montré tout récemment Smith et Daniel (1946) ; les fibres adventitielles présentent un gonflement fibrinoïde, la couche sous endothéliale de l'intima est infiltrée soit sur toute sa circonférence soit en un point localisé.

— l'atmosphère péri-vasculaire est le siège d'une inflammation en général banale qui peut cependant prendre un aspect nodulaire. Il s'agit alors manifestement de nodules « angiogènes », selon l'expression de Laignel-Lavastine et Liber, qui font irruption hors de la gaine vasculaire proprement dite et correspondent aux « bourgeons » décrits par Peron.

D'après nos constatations, les vaisseaux, quel que soit leur calibre, sont constamment lésés. La congestion vasculaire est de règle mais ce qui domine c'est l'infiltration lymphocytaire des parois et de l'adventice s'étendant parfois très loin de la lumière vasculaire. Les lésions vasculaires sont diffuses. Elles sont très importantes au niveau des vaisseaux du revêtement lepto-méningé, englobés dans un magma caséux. Elles intéressent aussi les artérioles intra-parenchymateuses de la base, dont certaines sont situées très profondément dans le tissu nerveux. L'infiltration composée de lymphocytes et d'histiocytes entoure tous les vaisseaux d'un manchon plus ou moins épais, au contact duquel on peut voir parfois une ou deux cellules géantes (fig. 38 et 38 bis). La paroi vasculaire elle-même est très souvent infiltrée. L'endothélium nous a paru plus souvent intact que ne le laissent supposer les constatations d'Exbrayat. La couche sous-endothéliale est considérablement épaissie, œdématisée ou plus souvent fibrosée, réalisant l'aspect d'artérite fibreuse décrit par Doniach comme une des caractéristiques de la méningite tuberculeuse chronique. Dans de tels cas, la lumière vasculaire est très rétrécie, réduite à une simple fente. On peut également observer, avec une moindre fréquence, une oblitération totale par une thrombose organisée sans caractère spécifique. Il est impossible de préciser si de telles lésions se constituent de dehors en dedans ou en sens inverse ; de toutes façons, elles intéressent toute la paroi vasculaire au niveau de la leptoméninge seule. Les artérioles intra-parenchymateuses ne présentent guère qu'une infiltration adventitielle d'ailleurs modérée mais constante.

3° Le *plancher du III^e ventricule* est le siège d'une infiltration lymphocytaire banale peu étendue en largeur, prédominant au contact des lésions méningées. Nous avons déjà vu que ces vaisseaux étaient

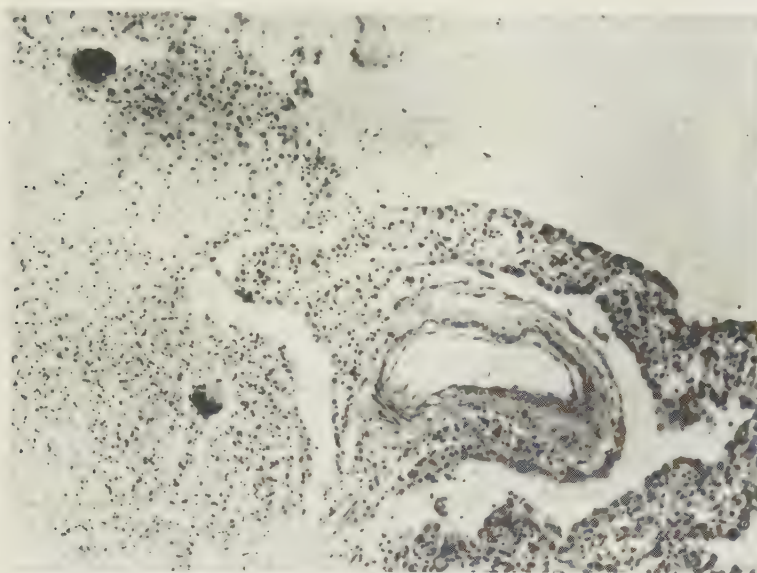


FIG. 35. — Base d'implantation de plexus choroïdes latéraux. Artériole avec infiltration adventitielle. Deux cellules géantes au sein de l'infiltration lymphocytaire.



FIG. 36. — Nodule épithélioïde faisant hernie dans la cavité du ventricule latéral, sous l'épithélium épendymaire.

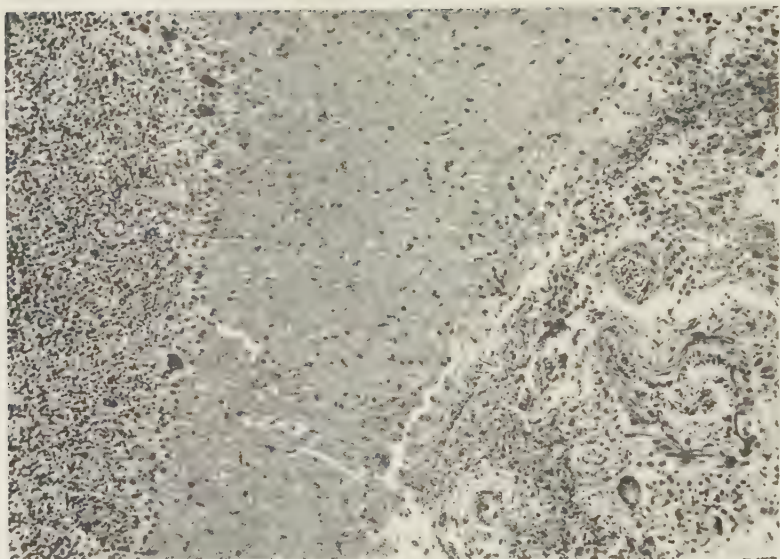


FIG. 37. — Infiltration massive de la leptoméninge entourant le cervelet (partie droite de la figure) ; au centre substance blanche ; à gauche couche des grains.

tous entourés d'un manchon cellulaire. Ce dernier présentait, une seule fois, dans sa partie périphérique, une formation giganto-cellulaire typique. L'étude précise des lésions cellulaires n'a pu être faite. Celles-ci ont d'ailleurs été affirmées par Riser et Ribaut. Un aspect que nous avons observé chez trois malades est cependant très évocateur d'altérations profondes, nous pouvons même dire de destructions très étendues des centres hypothalamiques. Il s'agit de *tubercules caséifiés*, visibles d'ailleurs sur la coupe macroscopique, occupant la quasi-totalité du plancher du III^e ventricule. Au microscope, la caséification massive apparaît entourée d'un véritable « halo » d'infiltration lymphohistiocytaire. Nous n'avons pas trouvé de formation folliculaire typique à la périphérie de cette infiltration (fig. 39 et 40), en dehors de quelques cellules géantes isolées.

IV. Les autres lésions extra-méningées.

Nous les groupons dans un même paragraphe car leur étude n'a pas fait l'objet de recherches systématiques de notre part, aussi serons-nous très bref à leur sujet ; nous n'avons pu vérifier en effet l'existence de lésions parenchymateuses décrites avant la streptomycine. Rappelons cependant que Laignel-Lavastine a observé dans la couche des grandes cellules pyramidales des altérations qu'il considère comme des lésions de voisinage au contact de l'inflammation pie-mérienne. Armand-Delille y voit au contraire, une conséquence de l'atteinte vasculaire ; l'endartérite et l'infiltration pariétale des vaisseaux encéphaliques sont en effet identiques à celles des vaisseaux pie-mériens. Il est donc possible que les cellules infiltratives fassent irruption dans le parenchyme voisin pour former un nodule bacillifère ou une infiltration diffuse. L'origine angiogène des nodules n'est pas cependant constante. I. Bertrand et Medakovitch ont démontré la possibilité de leur origine histiogène ; Lhermitte estime également que, à l'exception des neurones, tous les éléments histologiques de l'encéphale peuvent concourir à l'édification de nodules. Ainsi, non seulement le tissu nerveux se laisse-t-il envahir par des éléments cellulaires exogènes mais encore, au cours de toute méningite tuberculeuse, des altérations dégénératives ou réactionnelles de la microglie et de la névroglie peuvent-elles se rencontrer : l'hyperplasie névroglie du type amiboïde (Alzheimer), la clasmotodendrose, la prolifération et la différenciation de la névroglie sont, d'après Laignel-Lavastine et Liber, particulièrement fréquentes surtout au voisinage de l'épendyme et des nodules péri-vasculaires. Ces deux auteurs ont aussi décrit, en dehors de toute topographie vasculaire, des amas profonds de cellules géantes qui peuvent prendre parfois un caractère « pseudo-folliculaire ». Il n'est pas jusqu'au neurone lui-même qui ne réagisse à l'atteinte gliale par des altérations de structure. Les neurones situés au contact des nodules histiogènes présentent souvent en effet des figures de neuronophagie, une excentration du noyau et du nucléole, une perte de leurs prolongements, une réduc-

tion de leur corps chromatophile en une fine poussière très peu colorable. On peut donc dire qu'il se produit au niveau de l'encéphale une véritable « cascade » d'altérations histologiques étroitement liées entre elles et dont l'intensité dépend certainement de la durée de l'affection.

Le cortex cérébral est presque toujours, dans sa partie périphérique, le siège d'une infiltration lymphocytaire d'ailleurs modérée. Ce fait banal a déjà été signalé bien avant la streptomycine. Dans deux cas, nous avons observé des tubercules caséifiés intra-parenchymateux sous-corticaux ; ces véritables foyers de Rich sont absolument semblables à ceux déjà rencontrés au niveau du plancher du III^e ventricule. A la périphérie des tubercules existe une couronne de lymphocytes assez dense au voisinage de laquelle nous n'avons pas vu de cellules géantes. Jamais nous n'avons observé de foyer de ramollissement en rapport avec une oblitération artérielle. Par contre, les lésions vasculaires sont partout identiques à celles que nous avons signalées antérieurement (fig. 41). L'infiltration pariétale et adventitielle, la transformation fibreuse de la couche sous-endothéliale avec rétrécissement de la lumière du vaisseau sont très fréquentes, sinon constantes ; nous les avons notées deux fois, particulièrement nettes, sur des coupes intéressant le corps strié.

Le bulbe enfin a été rarement examiné. La lepto-méninge qui l'entoure est le siège d'une infiltration massive, histiolympocytaire analogue à celle observée dans la région basale. Les vaisseaux présentent aussi les mêmes lésions. Dans un cas nous avons trouvé une formation giganto-cellulaire à la périphérie d'une artère. Ce même malade présentait d'ailleurs des altérations bulbaires proprement dites : l'infiltration lymphocytaire diffuse mais peu importante, à nette prédominance péri-vasculaire, se retrouve sur ses coupes à plusieurs niveaux. Nous avons même découvert au sein de la substance péri-épendymaire un *nodule histiocyttaire* typique avec cellules épithélioïdes mais sans cellule géante (fig. 42). Une telle image laisse prévoir évidemment la possibilité de lésions bulbaires spécifiques. Nous n'avons malheureusement pas pu vérifier leur existence sur un nombre suffisant de préparations. Signalons à ce propos, que Riser conclut à l'intégrité absolue des noyaux bulbaires : bien que nous n'ayons jamais employé de technique particulière susceptible de déceler les altérations de ces derniers, il semble que la découverte d'un nodule histiocyttaire au sein du parenchyme bulbaire soit une preuve suffisante de l'existence de lésions à ce niveau.

V. Les lésions du nerf optique et de ses méninges.

Avant la streptomycine Dupuy-Dutemps avait observé au cours de la méningite tuberculeuse une symphyse des méninges optiques se continuant dans la portion intra-canaliculaire du nerf et même, selon Boudin, dans son trajet orbitaire. Ces adhérences expliquaient déjà l'inconstance des modifications papillaires, parfois paradoxalement

absentes alors que manifestement existait un syndrome d'hypertension intra-cranienne. Ces notions se sont confirmées et Cazaban fait état de documents anatomiques particulièrement évocateurs.

Nous laissons de côté ici les lésions tuberculeuses du chiasma ou de la portion intra-cranienne des nerfs optiques et de leurs enveloppes. Ces dernières présentent des altérations bien entendu identiques à celles que nous avons observées sur les coupes des méninges basales. Plus intéressantes sont les lésions d'*arachnoïdite intra-canaliculaire*. Exbrayat rapporte un cas de méningite tuberculeuse anatomiquement contrôlée dans lequel il a constaté, sur les coupes de nerf optique, une infiltration lymphocytaire banale interfasciculaire et du périnèvre. Il s'agit de lésions bacillifères.

Parmi nos malades, trois ont été soumis à une intervention neuro-chirurgicale qui a permis de vérifier l'existence d'un feutrage arachnoïdien caséux s'étendant jusque dans les canalicules optiques. L'étude histopathologique de ces lésions a pu être faite dans trois autres cas : l'un de ces documents se trouve d'ailleurs rapporté dans la monographie de Cazaban. Comme en tous les autres points du névraxe, les lésions sont ici de deux types et consistent :

— en une infiltration histiolympocytaire banale prédominant au niveau de la lepto-méninge qui est très épaissie et adhère à la pachyméninge, et des espaces interfasciculaires (fig. 43). Le tissu nerveux lui-même est le siège d'une infiltration plus discrète, analogue à celle que l'on retrouvera dans la moelle et sur les coupes de racines rachidiennes ;

— en lésions de type folliculaire, beaucoup plus évocatrices, que nous avons rencontrées à deux reprises : il s'agit d'une part d'un nodule formé de cellules épithélioïdes qui occupe un septum inter-fasciculaire ; cette formation nodulaire isolée voisine sur la même coupe avec les lésions exsudatives diffuses. Nous avons observé d'autre part deux formations giganto-cellulaires situées dans la gaine optique. De telles lésions démontrent de façon certaine la possibilité d'une tuberculisation des méninges canaliculaires.

VI. Les lésions cochléovestibulaires.

Leur origine reste, aujourd'hui encore, l'objet de discussions nombreuses. Étudiées par Minkowski, par Fowler et Feind, Benhamou et Sitbon, elles évoquent, en effet, plus que toute autre atteinte, le problème de la neurotoxicité médicamenteuse. Très objectivement, nous nous contenterons de signaler ici une constatation personnelle réservant pour l'instant son interprétation.

Il s'agit d'un malade dont l'observation (n° 11.847) sera rapportée ultérieurement dans le chapitre réservé à l'étude de la méningo-myélite et chez lequel une surdité totale est apparue au bout d'un mois de traitement. Ce dernier fut réalisé par voie générale et par voie sous-

occipitale, une gibbosité pottique empêchant toute pénétration lombaire. Le malade a ainsi reçu des injections intrathécales quotidiennes de 0 gr 10 de streptomycine pendant les quinze premiers jours de son traitement. Après sa mort, survenue au 6^e mois, un contrôle nécropsique nous a révélé l'existence d'une caséose très importante de la base s'étendant très loin en arrière et englobant en particulier le sillon bulbo-protubérantiel et l'origine apparente des nerfs craniens de cette région. Sur la coupe histologique le tronc de la VIII^e paire apparaît entouré de lésions à la fois exsudatives et folliculaires (cellules géantes). Il s'agit donc d'une véritable gaine de tissu tuberculisé environnant de toutes parts le nerf auditif sur une partie de son trajet intra-cranien.

**

De cette étude anatomo-pathologique, on peut déjà retirer un certain nombre de conclusions assez précises. Elles revêtent une importance considérable quant à la compréhension des échecs de la streptomycinothérapie ; c'est par elles surtout que nous devons arriver à mieux saisir les divers aspects de cette maladie nouvelle qu'est la méningo-encéphalite chronique tuberculeuse.

Les *lésions basales* dont la prédominance est macroscopiquement évidente se confirment sous le microscope. L'arachnoïdite peut prendre un aspect qu'elle n'avait qu'exceptionnellement avant la streptomycine puisqu'elle devient parfois typiquement folliculaire. Son évolutivité est certaine et elle constitue un réceptacle de bacilles de Koch. L'intensité des lésions vasculaires à ce niveau peut expliquer cette localisation prépondérante de la tuberculose méningée. Par elles, peut-être autant que par simple contiguïté, se produisent les atteintes des centres vitaux diencéphaliques dont la clinique témoignait déjà.

L'*hydrocéphalie* est essentiellement sous la dépendance de cette cisternite. Sa constitution pose cependant le problème de la *tuberculisation des plexus* choroïdes et nous verrons dans un instant quel rôle précis on peut accorder à celle-ci. Les autres lésions sont, semble-t-il contingentes. Qu'il s'agisse du revêtement épendymaire, des noyaux bulbaires dont Riser affirme l'intégrité, des divers nerfs craniens que nous avons pu examiner, leur atteinte ne constitue qu'un aspect secondaire de la tuberculose méningée incapable d'expliquer les échecs d'un traitement. Quant aux foyers intra-parenchymateux, s'ils ont une importance pathogénique réelle, atténuée cependant par les connaissances nouvelles que la streptomycine a permis d'acquérir, ils ne peuvent pas être la cause directe d'une souffrance cérébrale inaccessible à l'antibiotique.

La confrontation des données fournies par la clinique et les explorations complémentaires d'une part et des constatations anatomiques d'autre part, permet de concevoir plus clairement la tuberculose méningo-encéphalique : déjà certaines formes anatomo-cliniques apparaissent comme particulièrement fréquentes et prépondérantes.



FIG. 38. — Caséole basale englobant un groupe de vaisseaux arachnoïdiens. Les parois de ces derniers, très épaissies sont entourées d'un halo lymphocytaire contenant parfois des cellules géantes (voir la flèche).

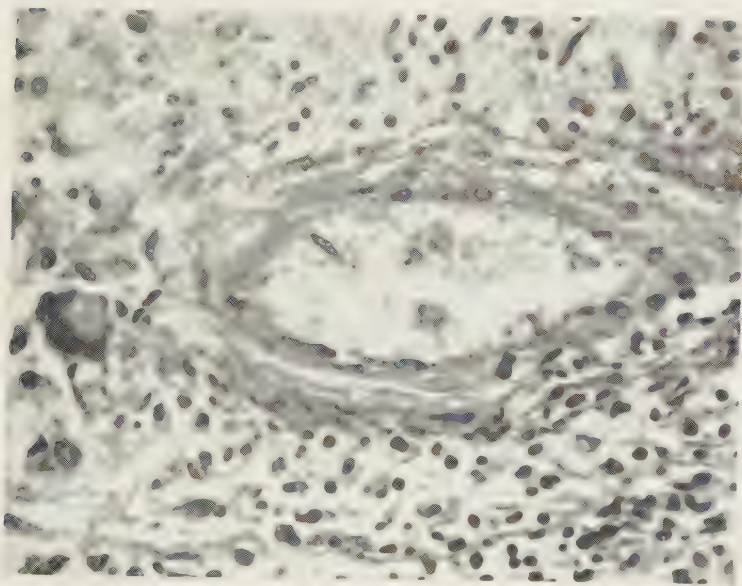


FIG. 38 bis. — Infiltration lymphocytaire entourant une artériole avec une cellule géante.



FIG. 39. — Tubercule en voie de caséification situé dans l'hypothalamus. La périphérie est occupée par plusieurs cellules géantes (détail en cartouche).



FIG. 40. — Plancher du III^e ventricule

- I) Macrodiaphotographie. En haut infiltration médiane du parenchyme sous-ventriculaire. En bas, arachnoïdite infiltrée avec vaisseau à paroi très épaissie et lumière presque oblitérée (a).



III

FIG. 40

- II) Détail de l'infiltration sous-ventriculaire.
III) Idem. Noter la formation giganto-cellulaire.

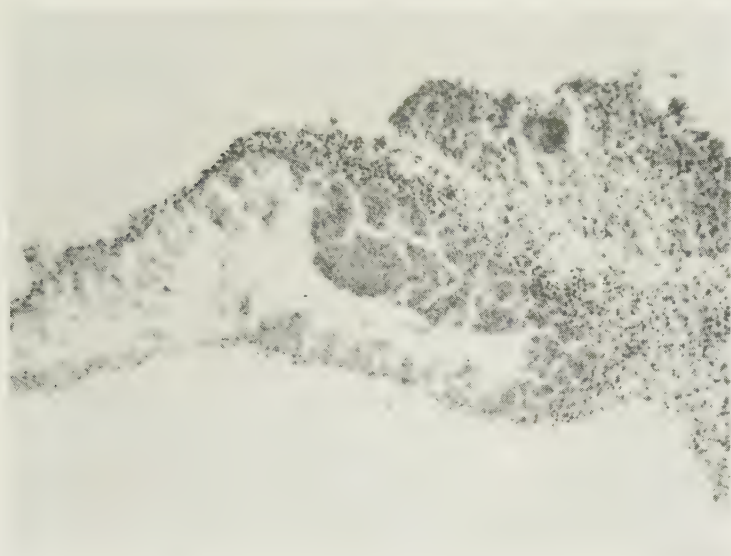


FIG. 41. — Artériole située dans la profondeur d'un sillon de la convexité. Formation giganto-cellulaire au sein de l'infiltration adventitielle.

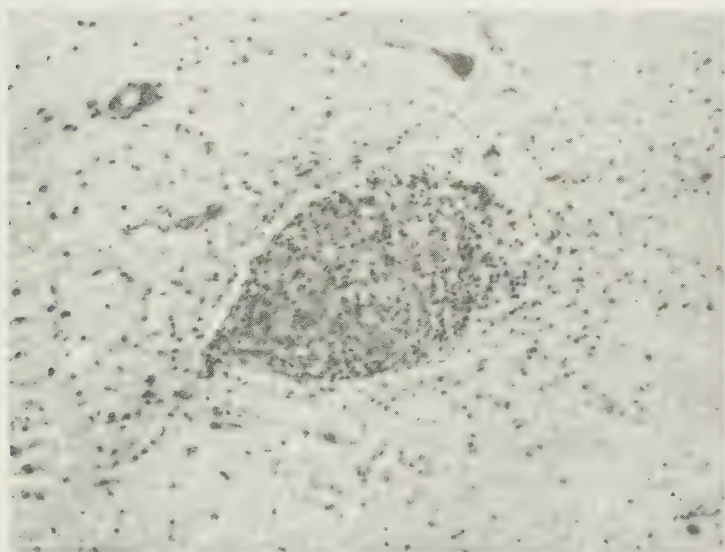


FIG. 42. — Nodule épithélioïde situé dans la substance blanche bulbaire (formation isolée).

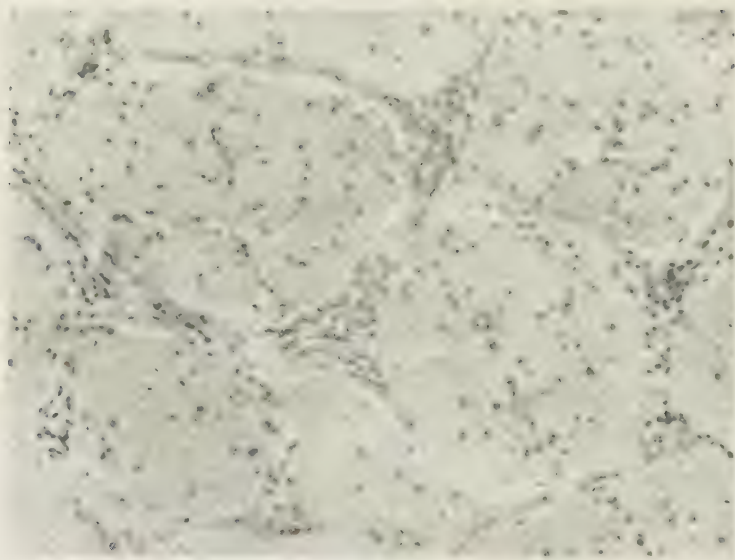


FIG. 43. — Nerf optique dans sa portion intracanaliculaire. Infiltration lymphocytaire prédominant dans les septa interfasciculaires.



44. — Moelle cervicale (macro-diaphotographie). La moelle est normale : la leptoméninge est infiltrée, la pachyméninge nettement épaissie.

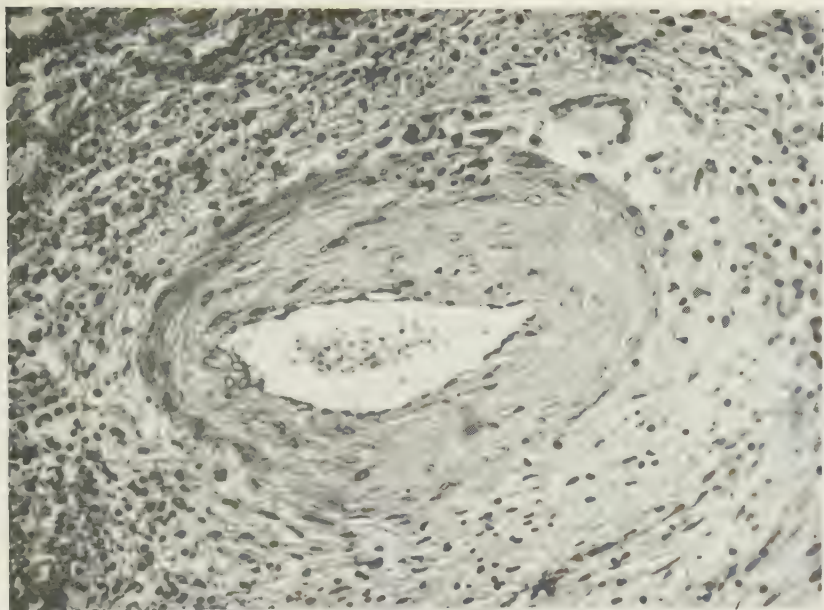


FIG. 45. — Artère spinale antérieure. Infiltration lymphohistiocytaire de l'adventice avec une cellule géante.



FIG. 46. — Artère spinale postérieure. Cellule géante au contact de sa paroi antérieure.

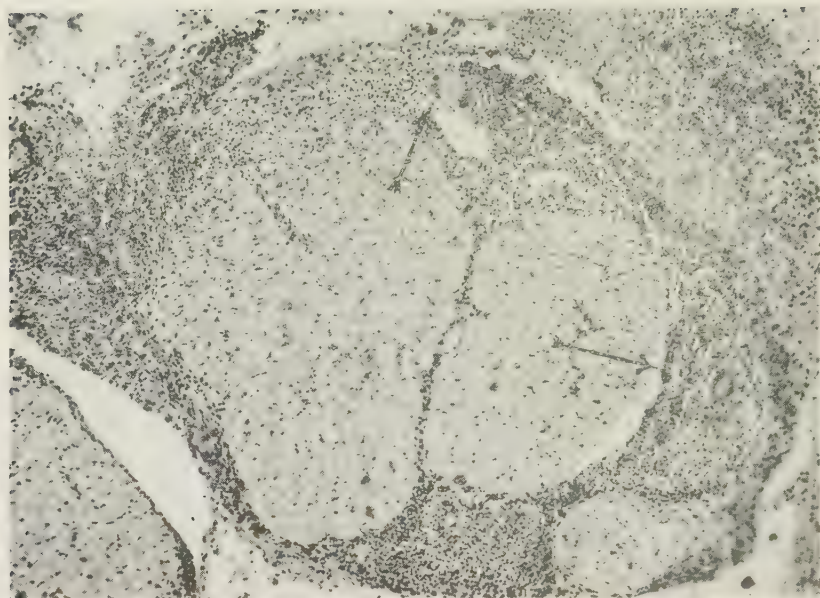
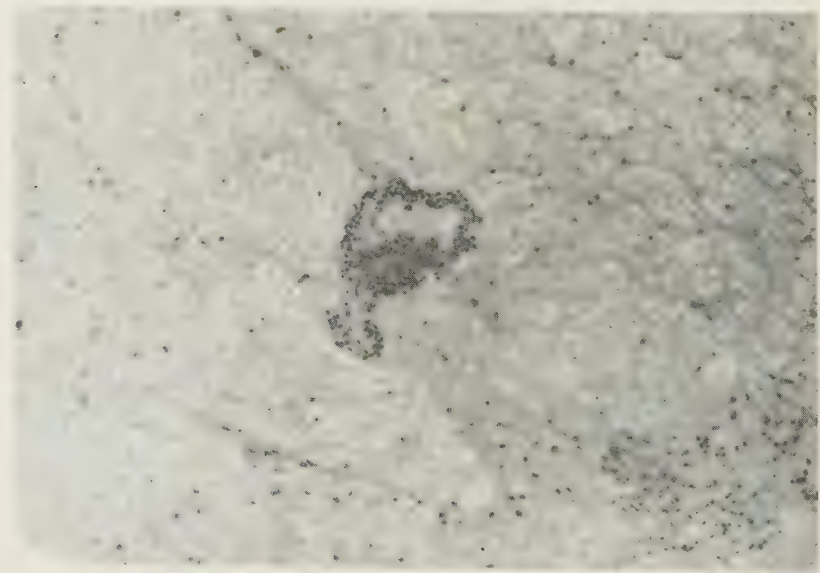


FIG. 47. — Section d'une racine. Infiltration lymphocytaire de la gaine avec deux cellules géantes désignées par les flèches.



Infiltration lymphocytaire entourant une artériole intramédullaire.

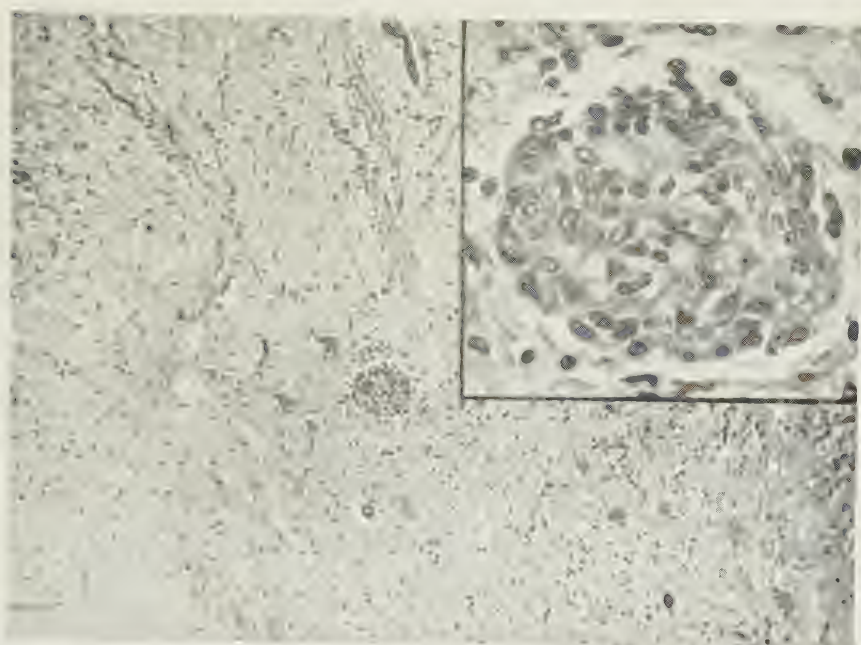


Fig. 49. — Nodule épithélioïde en pleine corne antérieure (détail en cartouche).



Fig. 50. — Nodule épithélioïde situé à la jonction de la corne antérieure et de la substance blanche antérieure.

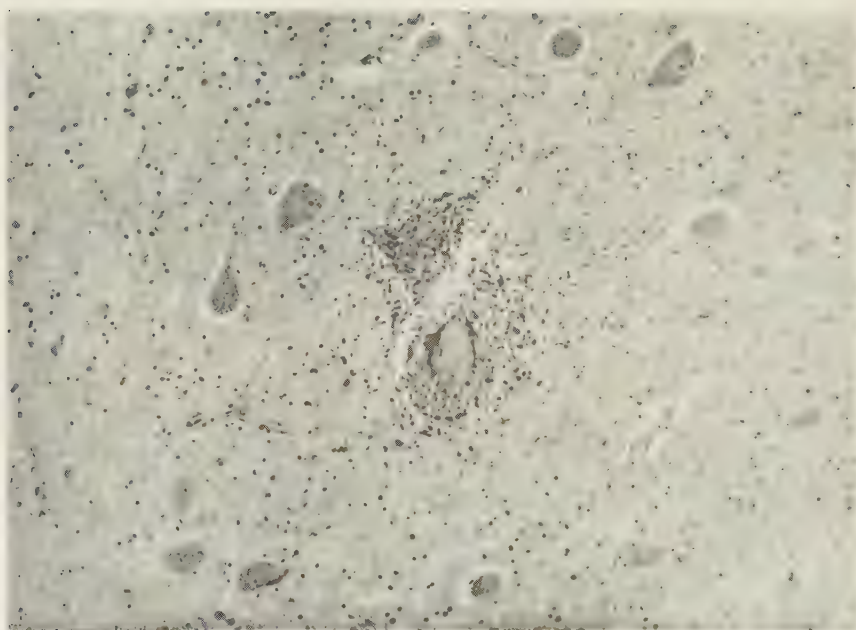


FIG. 51. — Follicule tuberculeux avec cellule géante dans une corne postérieure.

B) LES LÉSIONS MÉNINGO-MÉDULLAIRES.

Nous limiterons le bref rappel historique qui s'impose encore ici à l'étude des lésions dure-mériennes et médullaires ; celles de la leptoméninge et des vaisseaux sont en effet pratiquement identiques sur toute la surface du névraxe et n'ont pas fait l'objet de travaux particuliers avant la streptomycine.

La dure-mère est rarement le siège d'une inflammation spécifique, constituant ce qu'Alquier appelait la pachy-méningite tuberculeuse et s'accompagnant alors très souvent d'épidurite ou péricachyméningite. Cette lésion semble n'exister que sur les méninges spinales et serait toujours secondaire à un foyer d'ostéoarthrite vertébrale. Elle évolue dans le plus grand nombre de cas pour son propre compte, se compliquant très rarement d'une atteinte de la leptoméninge ; Sicard signale cependant la possibilité d'une diffusion des lésions à la moelle par l'intermédiaire des racines ; il s'agit là d'une éventualité tout à fait exceptionnelle.

Les lésions de la moelle sont depuis longtemps connues mais ont fait l'objet de nombreuses discussions. Liouville (1870) considère comme possible l'association d'une tuberculose méningée et d'une tuberculose médullaire. Raymond (1886) oppose les tuberculomes de la moelle évoluant sur un mode chronique aux myélites tuberculeuses aiguës dont certaines peuvent accompagner la leptoméningite ; il s'agit alors d'une leptomyélite de surface ou selon l'expression plus juste de Dreher, d'une « périmyélite ». Il semble cependant, d'après Alquier, que cette opposition soit trop schématique et qu'en réalité, entre ces divers aspects, existe toute une série de formes intermédiaires. On peut ainsi distinguer :

a) Les myélites banales qui comprennent :

— la périmyélite de Dreher, considérée par Tinel comme une dégénérescence marginale d'origine toxique résultant d'une imbibition névraque par le L. C. R. tuberculisé ;

— la myélite infiltrée diffuse, de nature hémotogène avec lésions péri-vasculaires prédominantes dans lesquelles on trouve des points caséifiés sans tubercule (observations I de Philippe et Cestan, d'Alquier et Baudoin) ;

— les myélites systématisées ; le processus inflammatoire peut alors se localiser aux cornes antérieures (Cristau et Poumeau-Delille) ou aux cordons postérieurs (Tinel, Clément).

b) La granulie méningo-médullaire qu'on ne trouve jamais dans les formes précédentes.

c) La forme nodulaire diffuse constituée par une dissémination de tubercules (Gouraud), rarement signalée.

d) Les tuberculomes de la moelle dont le volume est extrêmement variable (Barbier, Plauchu et Chambatte). Ils peuvent exister isolément ou s'associer à des formations cérébrales identiques comme l'ont montré Rich et Mac Cordock.

Les lésions médullaires sont donc très polymorphes. Comme dans l'encéphale, on y retrouve une prédominance des lésions péri-vasculaires mais la substance nerveuse elle-même peut être le siège d'altérations. L'hypertrophie des cylindraxes, les lésions des cellules motrices et des gaines de myéline ont été signalées par Alquier ; I. Bertrand et Médakovitch ne reconnaissent cependant jamais une origine histiogène aux formations folliculaires de la moelle, contrairement à ce qui peut s'observer dans l'encéphale.

Nos constatations histologiques permettent de vérifier la nature des lésions arachnoïdiennes mais révèlent aussi l'atteinte de la substance médullaire et dans une certaine mesure laissent entrevoir son mécanisme. Nous avons utilisé des coupes de moelle faites à différents niveaux, cervical, dorsal et lombaire, quelquefois même au niveau du cône et de la queue de cheval. Vingt malades ont été ainsi l'objet de contrôles microscopiques. Certains d'entre eux présentaient des signes manifestes de méningo-myélite, chez d'autres aucun élément radio-clinique ne laissait soupçonner une telle atteinte. Le point le plus frappant qui ressort de ces examens est la constance des lésions méningo-médullaires, à des degrés évidemment très divers. Pour simplifier leur exposé, nous les envisagerons de la périphérie vers le centre.

1° La *dure-mère* et l'*espace épidural* sont rarement lésés de façon importante. Dans la moitié des cas, nous avons observé une discrète infiltration lymphocytaire, siégeant d'ailleurs exclusivement sur la partie interne du feuillet dure-mérien. Il est exceptionnel de rencontrer une telle infiltration dans le tissu extra-dural.

2° La *leptoméninge* est par contre le siège d'altérations constantes. Ici encore, comme en tous les autres points de la méninge molle elles peuvent être de deux ordres : lésions infiltratives banales et lésions de type folliculaire. Il existe toujours une *infiltration histiolymphocytaire diffuse* (fig. 44), parfois très dense, prédominant au contact des vaisseaux. Ces derniers sont entourés d'un véritable « halo » lymphocytaire ; leur adventice et leur intima sont également infiltrées ; il est fréquent d'observer un épaississement fibreux de l'espace sous-endothélial. La congestion est souvent intense, la lumière vasculaire des vaisseaux étant littéralement « bourrée » d'hématies.

Nous avons observé à cinq reprises une caséification de la leptoméninge par ailleurs très épaissie. Dans deux de ces cas existaient des cellules géantes isolées à la périphérie de l'amas caséeux. Ce dernier est toujours séparé de la moelle par une large zone où siège une infiltration lymphocytaire intense. Sur deux coupes nous avons enfin trouvé une cellule géante à la périphérie d'un espace vasculaire, au sein de l'infiltration adventitielle (fig. 45 et 46).

Exbrayat a également observé cet aspect « d'arachnoïdite spinale fibro-caséuse ». Il est évident que les lésions péri-médullaires sont absolument identiques à celles des méninges basales. Ce qu'il importait de souligner c'est la constance de l'atteinte arachnoïdienne spinale, souvent banale, prenant parfois le type de la tuberculose folliculaire.

3° Les *racines rachidiennes* quand elles sont visibles sur la coupe sont aussi le siège d'une infiltration lymphohistiocytaire. Cette dernière est alors légère et diffuse. Elle prédomine cependant en certains points et prend très souvent l'aspect de traînées cellulaires interfasciculaires qui, sur la coupe, paraissent diviser la racine à la façon d'un véritable quadrillage. De même l'infiltration est beaucoup plus dense à la périphérie de la racine. A cet endroit on peut observer de rares formations giganto-cellulaires isolées (fig. 47). Il est donc évident que l'infiltration, comparable à celle qui sépare les fibres du nerf optique, se localise ici encore avec prédilection dans le tissu interstitiel.

4° La *moelle* présente constamment, à tous les niveaux, la même infiltration histiolympocytaire, très discrète, très clairsemée mais tout de même nettement visible sur les coupes, prédominant parfois à la périphérie de la substance blanche. Ici encore, on retrouve autour des vaisseaux qui pénètrent dans la substance médullaire une densification de l'infiltrat (fig. 48). La lumière vasculaire est très souvent bourrée d'hématies. Une autre zone d'élection des lésions exsudatives banales est l'espace péri-épendymaire ; il est rare cependant de pouvoir l'observer de façon nette.

A côté de cet aspect de myélite infiltrée diffuse nous avons observé dans huit cas des lésions de type folliculaire. Il s'agit alors de nodules histiocytaires avec cellules épithélioïdes, isolés au sein du parenchyme, siégeant avec une fréquence à peu près égale dans la substance blanche ou dans l'axe gris. Sur deux coupes, le nodule siège dans une corne antérieure ou postérieure (fig. 49) ; une autre fois, il se trouve sur la commissure grise (fig. 50) ; les cinq autres toujours nettement limités sont inclus dans la substance blanche soit au contact de l'axe gris, soit à la périphérie de la moelle. Un seul de ces nodules était accompagné d'une formation giganto-cellulaire (fig. 51).

D'après Alquier qui a consacré dès 1907 une importante étude à la tuberculose de la moelle et de ses méninges, cette dernière siège avec une certaine prédilection dans le segment lombaire. Nous devons reconnaître qu'une telle remarque perd une partie de sa valeur après examen de nos coupes. Les lésions exsudatives sont diffuses et ont à tous les étages la même intensité, importantes à la périphérie et autour des vaisseaux, très modérées à la partie centrale de la moelle. Les lésions folliculaires s'observent indifféremment aussi bien sur les coupes de moelle cervicale ou dorsale que sur les coupes de moelle lombaire. Chez un même malade, nous n'avons jamais rencontré plus d'un seul nodule. Il est vrai que nous n'avons pas réalisé des coupes en série, seules capables de les mettre en évidence de façon certaine.

Il est donc possible d'après nos constatations d'envisager l'existence d'une *lepto-méningo-myélite infiltrée* banale chez tous les malades soumis à un examen anatomique. L'atteinte médullaire est le plus souvent légère et consiste, ainsi que le prétendaient les anciens auteurs, en une myélite « corticale », expression à laquelle nous proposons de substituer celle de « périmyélite » préconisée par Dreher. L'élément nouveau apporté par la streptomycinothérapie est surtout, mise à part la constance des lésions exsudatives, la possibilité offerte aux lésions médullaires d'évoluer vers le type folliculaire. Nous avons pu mettre ce dernier en évidence dans 40 % des cas examinés, alors que manifestement, avant l'ère des antibiotiques, il s'agissait d'une éventualité exceptionnelle.

Conclusions

Nous ne prétendons pas que notre étude anatomique ait un caractère complet et apporte des conclusions définitives bien qu'elle ait été réalisée sur un nombre relativement important de sujets. Etayée par les constatations faites avant la streptomycine et depuis l'avènement des antibiotiques, elle permet cependant de faire ressortir l'importance et la fréquence de certaines déterminations. Les lésions de la base, méningées et parenchymateuses, sont primordiales. La moelle et son enveloppe paraissent aussi atteintes de façon constante. Ainsi se dévoile déjà le caractère fondamental des complications névrauxiques dont l'intérêt pronostique est évident. Il est intéressant enfin de souligner la grande part que prend la streptomycine, en prolongeant la maladie, dans l'acquisition de connaissances anatomiques plus précises.

CHAPITRE II

LES CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

Nous aurions voulu apporter ici une contribution personnelle appuyée sur des faits nombreux et indiscutables. Des difficultés d'ordre technique ont limité nos recherches. Après l'exposé des notions acquises avant la streptomycine nous envisagerons le résultat de nos investigations ; malgré le caractère encore trop incomplet de celles-ci nous espérons pouvoir en retirer quelques déductions précises.

I. Notions acquises avant la streptomycine

Les recherches dans ce domaine sont nombreuses et nous n'avons pas la prétention de les passer toutes en revue. Un fait est admis depuis longtemps, en particulier depuis les expériences de Cornil et Bezançon : l'impossibilité de déterminer une méningite tuberculeuse par injection de cultures virulentes de bacilles dans la carotide interne. C'est en 1898 que Martin d'abord, chez le lapin et le cobaye, Péron ensuite, chez le chien, réalisent les premières reproductions expérimentales. Martin injecte les bacilles virulents par *voie sous-occipitale*. Peu après, Sicard (1900), Richet et Roux (1901) en France, Austrian (1916), Soper et Dworski (1930) aux Etats-Unis parviennent également à reproduire par la même voie des lésions de méningite tuberculeuse typiques. Manwaring utilise la voie transcranienne pour inoculer le chien ; cette dernière voie est aussi employée par Mme Jousset dont les conclusions sont particulièrement précises, chez le cobaye et chez le lapin.

Les conditions de l'expérimentation sont donc, à la suite de tous ces travaux, nettement définies. L'injection directe méningo-encéphalique est seule susceptible de provoquer des lésions de tuberculose méningée alors que l'injection carotidienne reste sans effet. Il est d'autre part nécessaire d'utiliser des bacilles de Koch vivants et suffi-

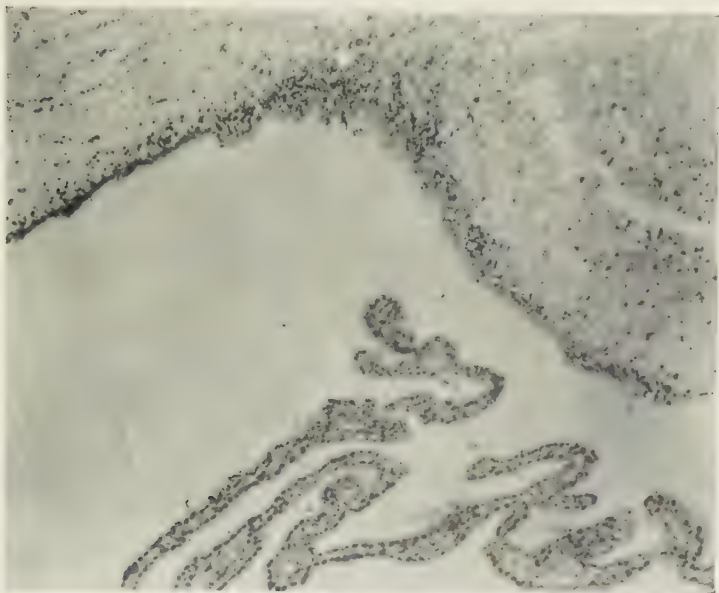


FIG. 52. — Cobaye II (inoculé par voie rachidienne). Plexus choroïdes latéraux. Légère infiltration lymphocytaire de la paroi épendymaire dans leur voisinage. Très discrète congestion des vaisseaux choroïdiens ici mal visibles.

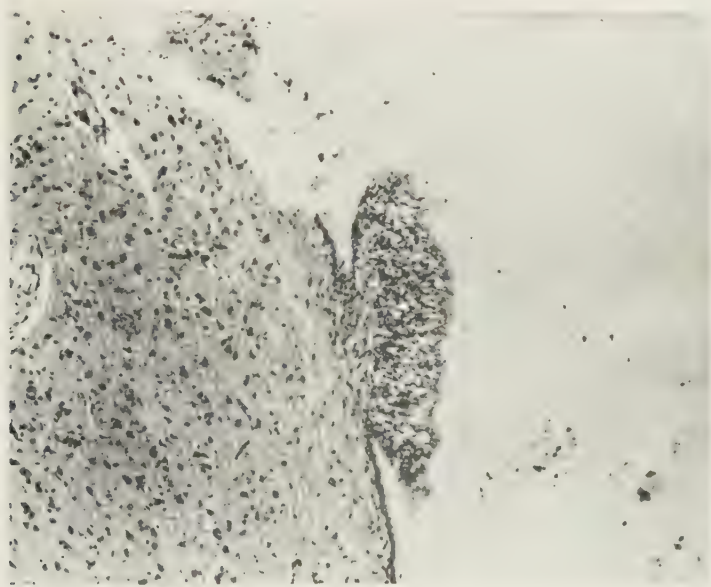


FIG. 53. — Cobaye II (inoculé par voie rachidienne). Infiltration lymphocytaire du revêtement épendymaire cérébral en forme de « bourgeon » pédiculé.

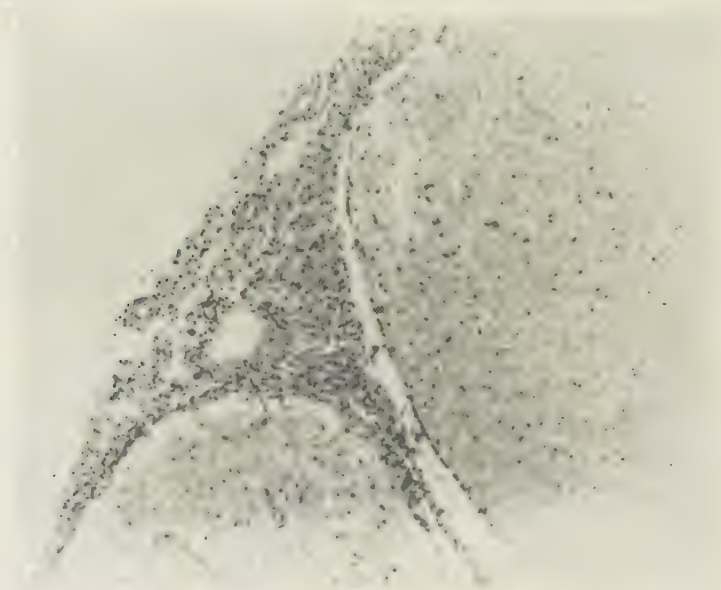


FIG. 54. — Cobaye IV (inoculé par voie rachidienne). Infiltration lymphocytaire développée dans un sillon au niveau du tronc cérébral et englobant un petit vaisseau.

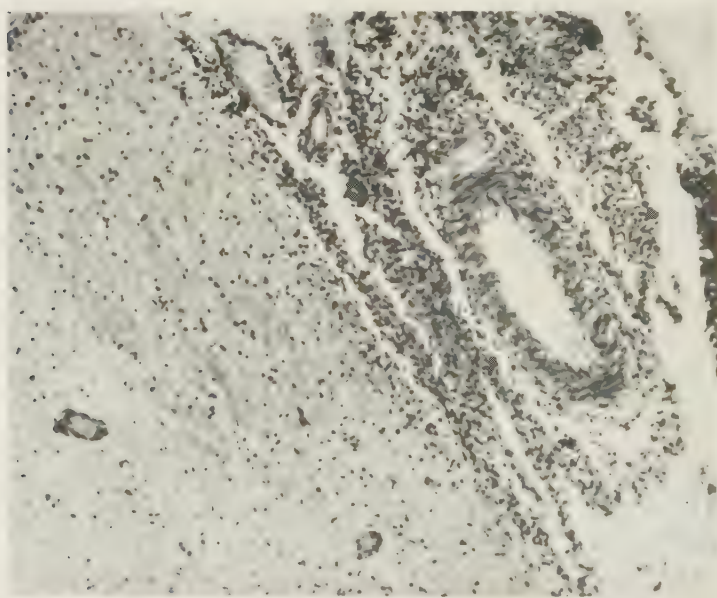


FIG. 55. — Cobaye VIII (inoculé par voie rachidienne). Infiltration lymphocytaire de la leptoméninge péri-cérébrale, rassemblée autour d'un vaisseau à parois épaissies.

samment virulents, dont une dose infinitésimale peut suffire. Les poisons extraits artificiellement du bacille sont, à eux seuls, incapables de reproduire une atteinte arachnoïdienne : les expériences d'Armand-Delille et de Mme Jousset le démontrent clairement. Ces deux conditions étant réalisées, la reproduction des lésions est pratiquement certaine.

L'étude de la méningite tuberculeuse expérimentale est intéressante d'un triple point de vue :

1° *Cliniquement*, Boquet et Broca résument de façon très simple les caractères de la maladie chez le cobaye. Quel que soit le temps d'incubation, la mort survient à plus ou moins brève échéance dans un tableau que dominent trois éléments : la *torpeur*, la *cachexie* et la *paraplégie*. Nous ne manquons pas d'être frappé par la fréquence avec laquelle ces trois symptômes majeurs se retrouvent chez l'homme, en particulier au cours de la méningite tuberculeuse traitée.

2° *Du point de vue biologique*, deux points méritent d'être signalés :

— qu'il s'agisse de primo-infection ou de surinfection, la méningite tuberculeuse expérimentale se produit toujours de la même façon avec cependant une incubation plus courte dans le second cas, comme Boquet et Broca l'ont démontré. Rich et Mac Cordock arrivent également à la conclusion que l'infection méningée est aussi facile à réaliser chez les animaux vierges que chez les animaux allergiques.

— les bacilles inoculés se rencontrent au centre des infiltrats leucocytaires pie-mériens ou dans les lésions péri-vasculaires. *Ils n'ont jamais été mis en évidence au sein de la substance cérébrale*. S'agit-il là d'une conséquence de cette bactériolyse provoquée par le contact du tissu nerveux et qu'ont décrite « in vitro » Troisier et Gougerot ? Doit-on, au contraire, adopter l'opinion de Mme Jousset pour qui cette pseudo-bactériolyse n'est en réalité qu'une dyschromatophilie et la première étape de la transformation des B.K. en éléments hypervirulents ? L'expérimentation semble apporter un sérieux appui à cette deuxième hypothèse. De toutes façons, le caractère abacillaire des lésions cérébrales profondes est un fait certain et nous verrons plus loin quelles conséquences pathogéniques on peut en tirer.

3° *Anatomiquement*, un certain nombre d'éléments précis ressortent de l'expérimentation :

Les lésions méningées, pie-mériennes entres autres, sont constituées par une infiltration diffuse mais banale, dépourvue d'ordination folliculaire spécifique. Peut-être faut-il voir là une conséquence de la rapidité avec laquelle évolue la méningite expérimentale. Les animaux inoculés par Martin, morts après une évolution assez longue, présentaient en effet de véritables tubercules. En aurait-il été de même dans les autres cas si de telles lésions avaient eu le temps de s'organiser ? Nous ne pouvons le dire.

— Les vaisseaux ont des parois infiltrées. Les espaces péri-vasculaires sont le siège d'une importante réaction cellulaire à caractère par-

fois folliculaire. Cependant il est impossible, comme le font remarquer Rich et Mac Cordock, de baser sur la constatation de telles lésions la preuve de la dissémination hémotogène de la méningite tuberculeuse. Leur distribution péri-vasculaire prédominante peut aussi bien résulter d'une diffusion par « extra-vasation » que d'un « vaso-tactisme » des lésions tuberculeuses, s'il est permis de s'exprimer par un tel néologisme.

— Il existe enfin, de façon constante, une atteinte du tissu nerveux lui-même, à partir du 6^e jour, d'après Mme Jousset : microglie et névroglie dégénèrent au voisinage de l'infiltration vasculaire et pie-mérienne, mais peuvent également former des amas profonds, autonomes, sans relation avec les vaisseaux, et prenant parfois un caractère nettement folliculaire. Les cellules nobles et tout particulièrement les cellules pyramidales et les neurones du tronc cérébral subissent enfin des altérations plus ou moins nettes (pynose ou liquéfaction), sans doute proportionnelles à l'ancienneté de l'affection.

II. Recherches personnelles

Nos recherches expérimentales ont été dirigées essentiellement dans deux sens. Les unes ont eu pour but de vérifier la part que prend la streptomycine dans l'apparition de certaines perturbations humorales. Nous les envisagerons ultérieurement quand sera évoqué le problème pathogénique de la nature des lésions et des aspects observés au cours de la tuberculose méningée traitée.

Seules les autres trouvent leur place ici : il s'agit des résultats obtenus par la reproduction expérimentale de la maladie chez des cobayes dont certains ont été soumis à un traitement antibiotique. Luzzatto a récemment exposé les résultats d'une expérimentation analogue entreprise certes sur une plus grande échelle. Nous verrons chemin faisant que ses conclusions générales s'apparentent beaucoup aux nôtres.

1) MODALITÉS DE L'EXPÉRIMENTATION

Quatorze cobayes jeunes, d'un poids moyen de 350 gr, ont été inoculés le même jour avec une souche de bacilles de Koch qu'a bien voulu nous confier le docteur Bretéy de l'Institut Pasteur de Paris (nous tenons à le remercier tout particulièrement). Il s'agit de la souche H.512 dont chaque cobaye a reçu 1/10 de centimètre cube d'une solution au 1/1000. Sept cobayes ont été ainsi inoculés par voie rachidienne, sous-occipitale ou lombaire, sept autres par voie transcranienne après trépanation.

En réalité 12 d'entre eux seulement ont pu être suivis, l'inoculation intracérébrale ayant entraîné deux décès immédiats. Ces 12 cobayes ont été l'objet des mêmes soins et placés dans des conditions d'expérience absolument identiques. Le but de nos recherches était de comparer l'état des lésions encéphalo-médullaires avant streptomycinothérapie et au

bout de 30 jours de traitement environ. Pour cela de 5 en 5 jours, à partir du 5^e jour suivant l'inoculation, des cobayes ont été sacrifiés alors que d'autres étaient traités. Ainsi, il était facile de connaître les lésions préexistant au traitement et celles qui persistaient un mois après le début de celui-ci.

La streptomycine a été administrée par la seule voie musculaire à la dose de 10 mmg par 24 heures, en 2 injections de 5 mmg. Les modalités de cette expérience se trouvent exprimées dans le tableau suivant :

Identité des cobayes	Mode d'inoculation	Début du traitement	Durée et dose totale du traitement	Date et mode de décès	Etat clinique à la fin du traitement	Résultats anatomiques de l'inoculation
I	I.C.			sacrifié le 5 ^e jour	bon	pas de lésion
II	I.R.	5 ^e jour		sacrifié le 5 ^e jour	bon	tuberculisé
VII	I.C.	5 ^e jour	35 j. 350 mg	sacrifié le 40 ^e jour	bon	tuberculisé
VIII	I.R.	5 ^e jour	25 j. 250 mg	sacrifié le 30 ^e jour	bon	tuberculisé
III	I.C.			sacrifié le 10 ^e jour	bon	tuberculisé
IV	I.R.			sacrifié le 10 ^e jour	bon	tuberculisé
IX	I.C.	10 ^e jour	34 j. 340 mg	décédé spontan. le 44 ^e jour	paraplégie cachexie	tuberculisé
X	I.R.	10 ^e jour	25 j. 250 mg	sacrifié le 35 ^e jour	bon	pas de lésion nerveuse rate lésée
V	I.R.			sacrifié le 15 ^e jour	bon	pas de lésion nerveuse rate lésée
VI	I.R.	15 ^e jour	5 j.	décédé spontan. le 20 ^e jour	paraplégie le 12 ^e j. ; cachexie	tuberculisé
XI	I.C.	25 ^e jour	35 j. 350 mg	décédé spontan. le 60 ^e jour	hémiplegie le 50 ^e j. ; cachexie	tuberculisé
XII	I.R.			sacrifié le 25 ^e jour	bon	pas de lésion nerveuse rate lésée

2) RÉSULTATS DE L'EXPÉRIMENTATION

Nous devons éliminer d'emblée 3 animaux sur 12, qui ne présentaient pas de lésion au moment du sacrifice. Il est probable qu'il s'agit chez eux de « ratés ». Ces trois animaux ont été inoculés par voie rachidienne et il est très difficile de se rendre compte chez le cobaye si le produit qu'on injecte ainsi pénètre bien dans les espaces arachnoïdiens. Nous pouvons affirmer le contraire dans un cas (cobaye n° XII) où existait à l'autopsie un abcès froid au point d'injection, dans l'espace péri-dural. Le cobaye n° I n'avait pas non plus de lésion mais il a été sacrifié au 5^e jour, donc très précocement et chez lui les altérations méningo-névrauxiques n'ont sans doute pas eu le temps de se constituer.

En ce qui concerne l'étude histologique des lésions, voici les résultats que nous avons obtenus, répartis en 4 groupes.

1° *Premier groupe* : Cobayes sacrifiés (I et II) ou traités (VII et VIII) le 5^e jour, donc de façon très précoce.

a) *Cobaye I* :

Les viscères (foie, rate et poumons) sont strictement normaux.

Moelle : normale. Seuls les vaisseaux de l'encéphale sont le siège d'une très discrète congestion.

b) *Cobaye II* :

Foie et rate : normaux.

Poumons : petite infiltration lymphocytaire diffuse.

Moelle : légère congestion vasculaire.

Encéphale : infiltration sous-épendymaire localisée ; congestion des vaisseaux des plexus choroïdes (fig. 52 et 53).

c) *Cobaye VII* :

Foie et rate : normaux.

Poumons : infiltration diffuse discrète.

Moelle : infiltration lymphohistiocytaire de la lepto-méninge à prédominance péri-vasculaire, s'étendant à la substance blanche périphérique mais beaucoup moins dense. Sur la coupe longitudinale, dans la région péri-épendymaire, constatation d'un amas de lymphocytes bien limité, en fuseau, semblant correspondre à un tuberculome (fig. 59) en voie de constitution.

Encéphale : infiltration lepto-méningée très dense autour des vaisseaux et dans l'espace sous-épendymaire. Les plexus choroïdes latéraux, également infiltrés, présentent en un point une rupture de l'épithélium. L'infiltration lepto-méningée est particulièrement dense autour du tronc cérébral. Au niveau du bulbe, *nodule épithéloïde* profond en voie de nécrose centrale. Amas de lymphocytes dans le mésocéphale (fig. 56).

d) *Cobaye VIII* :

Foie et rate : normaux.

Poumons : légère infiltration.

Moelle : très légère infiltration lymphocytaire lepto-méningée.

Encéphale : idem. (fig. 55).

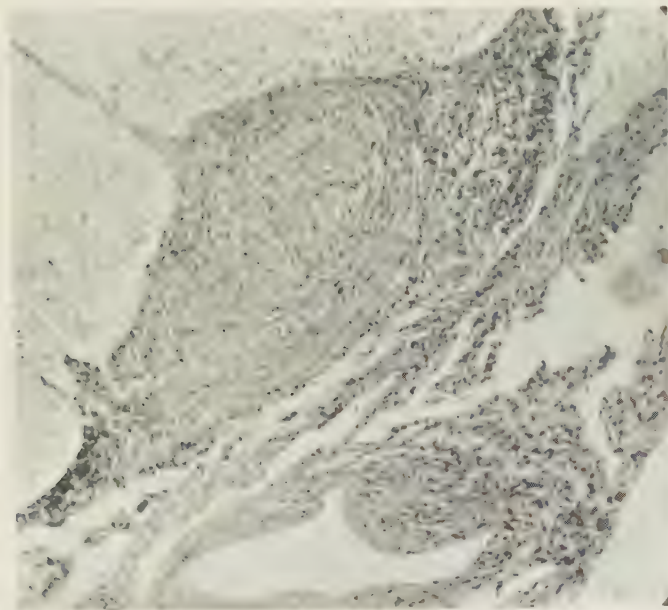


FIG. 53. — Cobaye VII (inoculé par voie transcrânienne). Nodule épithélioïde entouré d'une infiltration lymphocytaire à la périphérie du bulbe.

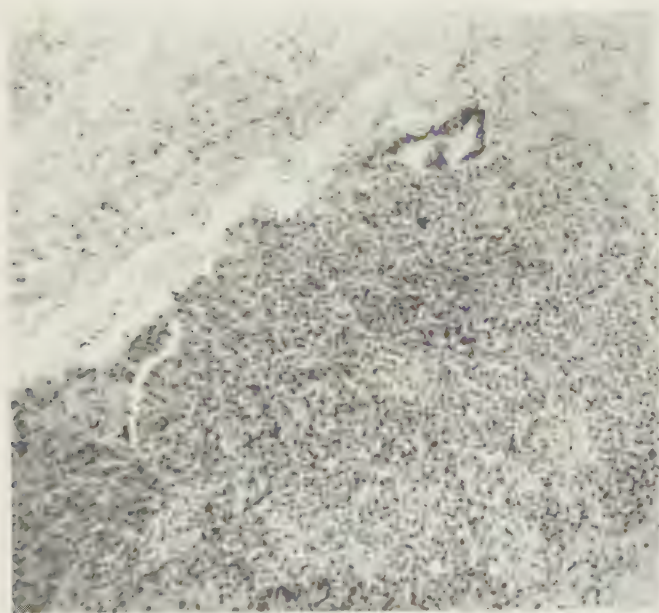


FIG. 57. — Cobaye IX (inoculé par voie transcrânienne). Importante infiltration lymphohistiocytaire de l'axe gris médullaire ; on distingue en partie la coupe de l'épendyme. Myélite avec paraplégie.

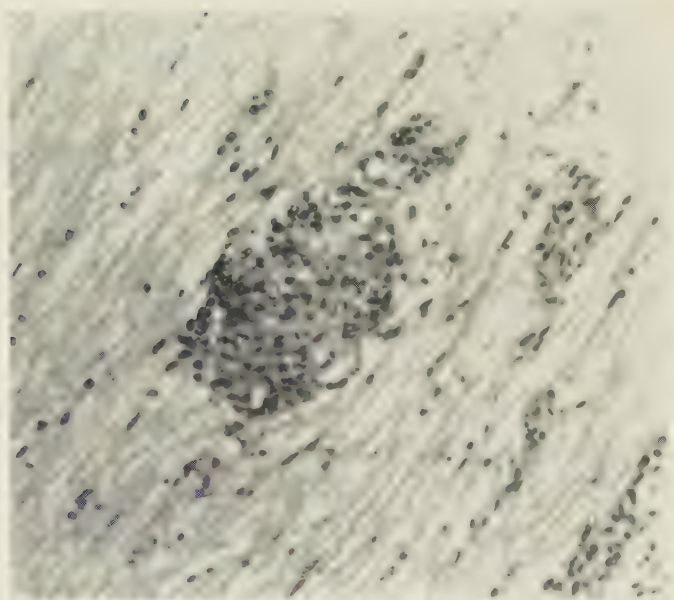


FIG. 58. — Cobaye VI (inoculé par voie rachidienne). Nodule épithélioïde en pleine substance blanche médullaire. Myélite avec paraplégie.

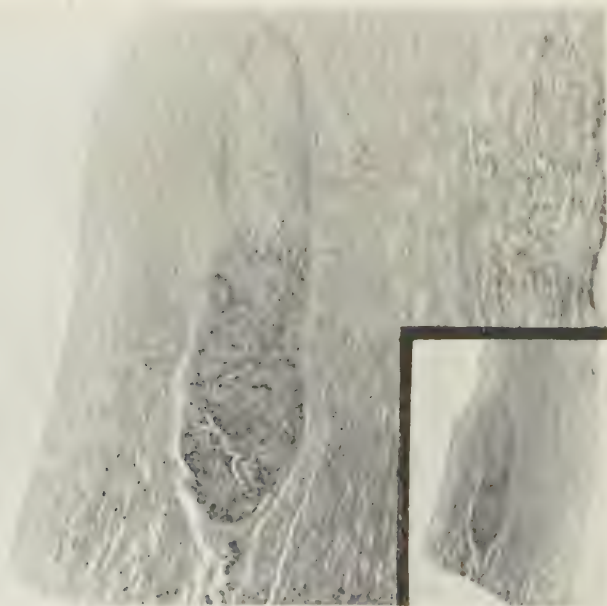


FIG. 59. — Cobaye VII (inoculé par voie transcrânienne). Tuberculome de la moelle épinière.

Au début du traitement, si l'on en juge par l'état des organes des 2 premiers cobayes, les lésions sont nulles ou minimales, localisées et superficielles. Le cobaye VII sacrifié au bout de 35 jours présente des lésions méningées exsudatives banales et une atteinte névraque de type folliculaire. Le cobaye VIII sacrifié après 25 jours a des lésions très discrètes. Il semble donc qu'un traitement entrepris très précocement agisse dans de bonnes conditions. Déjà cependant on peut enregistrer un succès et un échec sur 2 cas traités.

2° *Deuxième groupe* : Cobayes sacrifiés (III et IV) ou traités (IX et X) le 10^e jour après l'inoculation.

a) *Cobaye III* :

Foie et rate : normaux.

Poumons : normaux.

Moelle : infiltration lymphocytaire discrète de la lepto-méninge et de l'adventice des vaisseaux.

Encéphale : même infiltration lepto-méningée à prédominance périvasculaire occupant la totalité des sillons.

b) *Cobaye IV* :

Foie et rate : normaux.

Poumons : discrète infiltration lymphocytaire.

Moelle : infiltration lympho-histiocytaire légère de la lepto-méninge et des zones périvasculaires, s'étendant à la corticalité médullaire et aux espaces péri-épendymaires.

Encéphale : même infiltration lepto-méningée (fig. 54). Congestion des vaisseaux des plexus latéraux.

c) *Cobaye IX* :

Décédé spontanément, paraplégique et cachectique.

Foie, rate et poumons : congestion intense (due sans doute au fait que le cobaye n'a pas été saigné).

Moelle : infiltration lymphohistiocytaire occupant la lepto-méninge et envahissant la moelle. Nodule histiocytaire dans la substance grise (fig. 57).

Encéphale : lepto-méningite infiltrée très dense autour du tronc et du bulbe avec nette prédominance péri-vasculaire. La substance nerveuse du tronc et du bulbe est également très infiltrée.

d) *Cobaye X* :

Tous les organes sont microscopiquement normaux.

Une lepto-méningite infiltrée diffuse existe chez les 2 cobayes non traités. Parmi les 2 autres, l'un n'a sans doute pas été tuberculisé. Le cobaye IX enfin, mort spontanément au 44^e jour, présente une myélite spécifique et une lepto-méningite diffuse ainsi que des infiltrats de la région hypothalamique. La streptomycine semble donc n'avoir eu chez lui aucune action.

3° *Troisième groupe* : Cobayes sacrifié (V) ou traité (VI) le 15° jour.

a) *Cobaye V* :

Tous les organes paraissent normaux.

b) *Cobaye VI* :

Déjà paraplégique au moment où le traitement est entrepris. Décédé spontanément le 20° jour.

Foie, rate, poumons : normaux.

Moelle : la lepto-méninge très épaissie est le siège d'une infiltration lymphocytaire dense occupant la substance blanche (fig. 58). Nodule histiocytaire typique intra-médullaire.

Encéphale : Mêmes lésions de la lepto-méninge prédominant autour des vaisseaux. Infiltration sous-épendymaire diffuse et en amas, sans ordonnance, dans la région du plancher du III° ventricule.

Le cobaye V est inutilisable, non inoculé. Chez le n° VI, le traitement entrepris tardivement est resté inactif sur des lésions déjà constituées des centres nerveux.

4° *Quatrième groupe* : Cobayes sacrifié (XII) ou traité (XI) le 25° jour.

a) *Cobaye XII* :

Tous les organes sont normaux.

b) *Cobaye XI* :

Décédé spontanément. Hémiplégie survenue en cours de traitement.

Moelle : lepto-méningite infiltrative très dense avec gros épaississement des feuillets de la séreuse. Infiltration parenchymateuse diffuse avec quelques lésions nodulaires.

Encéphale : infiltration de la lepto-méninge et des zones corticales sous-jacentes. Rares nodules dans le tronc cérébral.

L'infiltration prédomine dans les régions péri-vasculaires.

Ici comme dans le groupe précédant le cobaye traité est seul utilisable. Le traitement tardif est resté inactif sur des lésions importantes qui se sont exprimées cliniquement pendant la streptomycinothérapie.

III. Notions retirées de l'expérimentation

Elles sont de plusieurs ordres :

1° Du point de vue purement pratique, il semble que la réalisation d'une tuberculose méningée expérimentale soit plus certaine par voie cérébrale que par voie rachidienne.

2° Du point de vue anatomique, les lésions de tuberculose du névraxe se constituent précocement entre le 5° et le 10° jour et prennent d'abord un caractère exsudatif. Elles ont une distribution qui rappelle beaucoup celle des lésions constatées chez l'homme : la lepto-méninge est le siège d'une infiltration histiolympocytaire à prédominance péri-

vasculaire ; la moelle, le tronc et le bulbe sont électivement infiltrés. Par contre, nous n'avons trouvé d'altération plexuelle que dans un cas. Le tissu sous-épendymaire est le plus fréquemment lésé.

Le caractère folliculaire des lésions ne se trouve qu'après un certain temps d'évolution ; chez le cobaye n° VI, un tel aspect a été constaté au 20^e jour. Il nous est impossible de dire si la streptomycine retarde son apparition. Il existe enfin manifestement chez le cobaye *une myélite spécifique et des altérations mésocéphaliques et bulbaires de même nature* (3 cas sur 9). Nous devons préciser que ces lésions existaient en des points du névraxe éloignés du lieu d'inoculation (moelle dorsale en particulier alors que l'injection de B.K. avait été pratiquée par voie lombaire ou sous-occipitale). Les viscères sont peu lésés. Seul, le poumon, ainsi que Levaditi l'a montré chez la souris, est le siège d'une infiltration d'ailleurs banale. Ce fait peut avoir des conséquences pathogéniques que nous envisagerons ultérieurement.

3° Du point de vue clinique, trois signes ont pu être notés : la cachexie dans trois cas, deux paraplégies et une hémip légie. Ainsi que nous le laissons pressentir ce sont des manifestations dont la fréquence est actuellement bien mise en évidence chez l'homme.

4° Du point de vue pathogénique et thérapeutique, il est peut-être trop tôt pour envisager ici les indications d'ailleurs très fragmentaires tirées de nos résultats. Cependant nous devons déjà signaler 3 faits qui nous paraissent d'une extrême importance :

— les plexus choroïdes sont très rarement lésés contrairement à ce qui a été vérifié chez l'homme. Dans le seul cas où ils étaient altérés il s'agissait d'ailleurs d'une atteinte banale sans caractère spécifique.

— les amas lymphocytaires prédominent autour des vaisseaux sur toute la surface du névraxe. Il semble exister là un véritable manchon de tissu interstitiel qui constitue une zone d'élection des lésions.

— mis à part les cobayes I, II, III et IV sacrifiés au 5^e et au 10^e jours, donc de façon précoce, le cobaye VIII dont les lésions sont banales et qui a été traité dès le 10^e jour, il reste tout de même 4 cobayes sur 9 réellement tuberculisés qui présentent des lésions spécifiques du tissu nerveux ; l'un d'eux pourtant avait été traité dès le 5^e jour. Leurs lésions n'ont pas réagi à la streptomycine. Ce fait exprime la gravité de la tuberculose méningée expérimentale et peut, nous le verrons plus loin, aider dans une certaine mesure à la compréhension des échecs de la streptomycine.

*
**

Nos résultats, bien que très fragmentaires, corroborent entièrement l'impression retirée par Levaditi, Vaisman, Lévy et Barrat d'une expérimentation analogue mais beaucoup plus importante réalisée chez la souris : les lésions névraxiques de cet animal réagissent mal à la strep-

tomycine. Par contre, Stroenken et Wolinski semblent enregistrer des résultats favorables chez le cobaye. Ces résultats sont évidemment fonction de la précocité du traitement et, chez l'animal comme chez l'homme, l'action de l'antibiotique est d'autant plus nette qu'elle s'attaque à des lésions plus fraîches. Selon Luzzatto la streptomycinothérapie semble favoriser le caractère « productif », granulomateux, des lésions tuberculeuses ; par son pouvoir bactériostatique elle entraînerait en effet une plus grande résistance du tissu réticulo-histiocytaire et du conjonctif qui tendrait à une limitation des processus exsudatifs. De tels faits sont particulièrement nets chez les animaux déjà tuberculisés et réinoculés par voie crânienne. La streptomycine intervient-elle donc dans la réalisation des lésions folliculaires ? D'après Poursines « il reste plausible d'attribuer à la destruction bacillaire qu'elle permet cette réaction productive et caséifiante que l'on voit dans certains cas traités par cet antibiotique ». Luzzatto semble également enclin à adopter ce point de vue.

Nous devons remarquer cependant que tous nos cobayes étaient des primo-infectés ; chez eux le rôle d'un terrain hyperergique peut être éliminé. Il est donc possible que la streptomycine agisse seulement en prolongeant la maladie et en favorisant ainsi l'évolution lésionnelle vers le type folliculaire. De toutes façons, l'hypothèse de Poursines que nous ne pouvons discuter mérite d'être prise en considération.

Conclusions

La méningite tuberculeuse expérimentale se caractérise par des lésions absolument comparables à celles de la méningite humaine : lepto-méningite infiltrée à prédominance péri-vasculaire ; infiltration de la périphérie du névraxe. Il n'y manque guère que les altérations plexuelles. La streptomycine a sur elle une action très limitée puisqu'au fond, sur 5 cas, nous n'avons enregistré qu'un succès partiel ou du moins une stabilisation dans l'évolution des lésions. Peut-être retarde-t-elle l'issue fatale ? Nous ne pouvons nous prononcer sur ce point mais de toutes façons les trois décès spontanés que nous avons observés sont survenus dans des délais qui ne dépassent pas ceux classiquement admis pour l'évolution de la méningite non traitée. Elle n'empêche pas l'apparition de lésions nerveuses spécifiques qui ont la même topographie élective que chez l'homme : la moelle et les centres vitaux du tronc cérébral. Peut-être même la favorise-t-elle ? L'appoint d'une expérimentation aussi limitée est certes très faible : elle peut cependant aider dans une certaine mesure à la compréhension de problèmes pathogéniques et c'est la raison qui nous a poussé à développer un peu longuement l'exposé de ses résultats.

CHAPITRE III

LES FORMES ANATOMO - CLINIQUES

L'étude clinique de la tuberculose méningée traitée laisse entrevoir l'existence d'un certain nombre de formes majeures parfois nettement individualisées, plus souvent intriquées qui, dans la majorité des cas, s'expriment par des manifestations de souffrance névraxique. Les constatations anatomiques, confirmées par les données paracliniques et expérimentales, permettent de leur attribuer un substratum lésionnel précis.

Sur le plan anatomique cependant il convient de souligner l'extrême fréquence de la diffusion de l'atteinte névraxique. L'intégrité du parenchyme nerveux est exceptionnelle. Dans un but didactique nous décrirons d'abord, en leur réservant une place prépondérante, des formes encéphaliques et des formes médullaires autonomes. Elles existent certes à l'état isolé mais restent probablement rares, par contre les formes intriquées sont habituelles. Quant aux formes méningées pures, elles ont presque toujours réagi favorablement à la streptomycine ; une étude anatomique complète n'a pu en être réalisée que dans un cas. Tels sont les quatre grands aspects que nous allons passer en revue. Pour chacun d'eux nous indiquerons d'une part les modalités évolutives et, d'autre part, les atypies d'ordre séméiologique qui pourraient faire errer leur diagnostic.

I. Les méningo-encéphalites

Leur étude est basée sur 85 observations, au cours desquelles l'atteinte méningo-encéphalique a pu être dépistée par un des moyens que nous venons d'exposer. Ces 85 cas isolés parmi les 100 malades qui forment le total de notre statistique soulignent l'extrême importance de la souffrance encéphalique. Cette dernière exprime dans la majorité

des cas l'existence d'un processus cisternal, confirmant la notion classique qui fait de la méningite tuberculeuse une « *méningite de la base* ».

L'isolement de formes anatomo-cliniques typiques est, semble-t-il, assez facile. Il sera plus difficile d'interpréter certaines anomalies d'expression pour lesquelles la confrontation des données cliniques et anatomiques sera encore d'un précieux appui. Certains points resteront cependant dans l'ombre, en particulier les troubles psychiques et les comas, dont l'interprétation physio-pathologique ne repose encore sur aucune base précise.

Nous classerons nos observations en un certain nombre de groupes anatomo-cliniques utilisant, pour celles où fait défaut un contrôle anatomo-radiologique, les similitudes cliniques ou paracliniques. Il est bien entendu que ces formes sont séparées les unes des autres de façon schématique. On conçoit facilement que deux ordres de lésions différentes puissent s'associer chez un même malade soit au même moment, soit à des périodes différentes de l'évolution. Dire d'une observation qu'elle s'intègre dans tel ou tel cadre anatomo-clinique signifie simplement que les manifestations qui la caractérisent expriment la souffrance prédominante de telle ou telle partie des centres méningo-encéphaliques.

Certaines formes cliniques méritent cependant d'être autonomisées. Il convient donc, semble-t-il, d'opposer aux formes pures des formes intriquées. Les premières, schématiques, correspondent à des aspects fréquemment rencontrés ; deux d'entre eux, les seuls auxquels nous consacrerons une étude complète, s'opposent non seulement par la topographie des lésions mais encore et surtout par le pronostic ; il s'agit des méningo-diencephalites et des méningo-corticites. Les secondes, sans doute les plus nombreuses, ont une expression clinique particulièrement polymorphe dont la responsabilité incombe à la dispersion des lésions ; ces dernières d'ailleurs ne sont pas toutes primitives et le plus grand nombre d'entre elles ne représentent qu'une conséquence de l'atteinte majeure qu'est l'arachnoïdite de base. L'exemple le plus net d'un tel enchaînement de lésions est représenté par l'hydrocéphalie.

A) LES FORMES PURES OU SCHÉMATIQUES

Nous opposons essentiellement l'atteinte méningo-diencephalique et l'atteinte méningo-corticale. Les formes oculaires et auditives, d'importance très secondaire, doivent être également envisagées ici. Par contre le syndrome d'engagement terminal, d'expression avant tout végétative, ne peut être considéré comme une forme pure : il est sous l'étroite dépendance de l'arachnoïdite de base et s'intègre dans le groupe des conséquences mécaniques de cette dernière dont l'hydrocéphalie est l'expression la plus courante. Son étude ne peut donc être dissociée de celle de la distension ventriculaire.

1° Les formes méningo-diencephaliques.

La souffrance des centres vitaux de la base a été observée chez 40 de nos malades. Cliniquement, rappelons-le brièvement, la méningo-diencephalite se traduit par un certain nombre de signes très évocateurs : les troubles du métabolisme lipidique et en particulier la cachexie, la dysrégulation thermique, une véritable explosion d'escarres disséminées, une certaine tendance à l'hypersomnie en sont les principaux. Nous n'avons presque jamais observé de crises comitiales analogues au petit mal. Doit-on attribuer aux troubles psychiques une origine hypothalamique ? Fulton et Ingrham incriminent les lésions de l'hypothalamus antérieur dans les états d'excitation et au contraire celles de la partie postérieure dans les états dépressifs et d'indifférence. Il nous est impossible de discuter ici cette hypothèse ; nous pouvons cependant remarquer que les malades présentant d'autres signes d'atteinte hypothalamique plus formels avaient tous un certain degré d'*apathie psychique*, caractéristique selon Craig de la tuberculose méningée. L'origine diencephalique peut enfin être accordée, selon Cushing, à des manifestations plus rares : hypersudation profuse et paroxystique, congestion de la face entrecoupée de phases de pâleur qui en général apparaissent à la phase terminale de la maladie. En ce qui concerne l'hypochlorurorachie, il est possible comme le pense Tapie qu'elle soit aussi d'origine hypothalamique.

Le substratum anatomique de ces formes est double : il existe, d'une part, une arachnoïdite caséuse très épaisse, bacillifère, à caractère parfois folliculaire, comblant les citernes de la base et englobant dans un magma puriforme les vaisseaux sanguins entourés d'une infiltration lymphocytaire très dense. A cette cisternite tuberculeuse, décrite par Mattei sous le nom de pachyméningite, s'associe d'autre part très fréquemment une atteinte du plancher du III^e ventricule et des noyaux péri-ventriculaires (Ribaut). Nos recherches personnelles démontrent indéniablement le caractère folliculaire des lésions parenchymateuses hypothalamiques.

Le troisième élément permettant l'isolement de la méningo-diencephalite est apporté par l'électro-encéphalographie. Elle s'exprime en effet par un tracé tout à fait caractéristique dit de « souffrance basale ». Les ondes delta sinusoïdales, à prédominance frontale qui caractérisent ce tracé par ailleurs hypersynchronisé ont-elles une origine précise ? Les électro-encéphalographistes veulent voir en elles la traduction de l'atteinte de la substance réticulée diencephalique. Peut-être cette dernière souffre-t-elle avec prédilection au contact de la cisternite ? De toutes façons, la souffrance basale s'extériorise dans les dérivations frontales et il semble à priori intéressant de rappeler que l'arachnoïdite caséuse prédomine elle-même nettement dans les citernes les plus antérieures, optochiasmatique et optopédonculaire.

Dans la moitié des cas considérés comme des formes méningo-

diencephaliques nous avons constaté une distension ventriculaire. La constitution de cette hydrocéphalie est probablement une conséquence, au même titre que l'atteinte parenchymateuse hypothalamique, de la cisternite tuberculeuse. Celle-ci réalise un blocage infranchissable qui empêche le L.C.R. d'atteindre les aires de résorption de la convexité. A ce trouble mécanique s'ajoute sans doute dans plusieurs cas la tuberculisation des plexus. Quoiqu'il en soit, l'hydrocéphalie reste souvent latente, masquée par les autres manifestations prédominantes de l'atteinte diencephalique.

Le pronostic de cette dernière paraît incontestablement très sombre puisque, parmi nos 40 malades, 35 sont morts et deux seulement peuvent être considérés comme guéris, du moins en apparence. Ces deux guérisons posent le problème de l'atteinte élective de certains noyaux diencephaliques. Nous avons rapporté plus haut une observation de syndrome adipo-génital apparu au décours d'une méningite tuberculeuse. Chez ce malade, nous avons parlé de « méningo-diencephalite à minima » et le tracé E.E.G. semble confirmer cette conception, la souffrance basale n'étant apparue qu'au moment de la sensibilisation par l'hyperpnée. De même un autre sujet a présenté des vergetures cyaniques symétriques des épaules, des seins et des hanches, ne s'accompagnant d'aucun autre signe de syndrome de Cushing. Cette observation se différencie donc des deux observations récemment rapportées par E. Bernard. Dans tous les autres cas, l'atteinte nucléaire est sans doute plus profonde, plus diffuse et tôt ou tard l'évolution fatale se produit.

Le grand mérite de l'E.E.G. est sans aucun doute d'avoir permis l'isolement du tracé caractéristique de souffrance basale dont la valeur pronostique est si grande. En effet, si la clinique fournit un élément présumptif incontestable, elle peut parfois rester muette ; la confirmation anatomique n'a d'autre part qu'un intérêt spéculatif. Seule l'E.E.G., en particulier chez l'enfant dont les anomalies électriques s'extériorisent avec une grande facilité, permet d'affirmer dans tous les cas une lésion de la base et fait ainsi porter un pronostic très sombre, quelle que soit l'évolution ultérieure du tracé, même si l'on enregistre une normalisation temporaire. Voici l'observation d'une jeune malade chez laquelle le diagnostic de méningo-diencephalite est particulièrement évident :

Observation 11.965 : Méningite tuberculeuse d'apparence primitive. Hydrocéphalie type Cairns précocement dépistée. Aggravation au troisième mois avec syndrome d'H. I. C. Exitus. Méningo-diencephalite vérifiée anatomiquement.

T... Geneviève, 7 ans, nous est adressée le 6 juin 1949, pour un syndrome méningé fébrile avec somnolence. Son L. C. R. contient 0 gr 90 d'albumine, 198 lymphocytes, 0 gr 46 de glucose et 6 gr 50 de chlorures. Il tuberculise le cobaye. On entreprend un traitement par voie mixte avec 2 grs de streptomycine par voie générale et 20 injections intra-rachidiennes de 0 gr 03 (à raison d'une injection par jour). Au sixième jour, alors que la fièvre disparaît, un premier tracé E. E. G. montre des anomalies lentes diffuses de type delta, prédominant dans les dérivations antérieures.

L'encéphalographie gazeuse révèle une hydrocéphalie quadrivertriculaire importante avec défaut de remplissage de la convexité par blocage de l'air au niveau des citernes basales antérieures. Dès lors, la malade se cachectise. Elle présente au cours du 2^e mois une hémiparésie droite avec réflexe de préhension palmaire. Ses papilles d'abord floues sont pâles. Un 2^e E. E. G. montre une localisation des anomalies lentes dans les dérivations centrales gauches. Au 3^e mois, un syndrome d'H. I. C. s'installe et la malade meurt en hyperthermie avec des signes d'engagement temporal.

L'autopsie permet de confirmer l'existence d'une volumineuse hydrocéphalie et révèle une arachnoïdite purulente bacillifère au niveau des citernes basales. Le plancher du III^e ventricule est le siège d'un tubercule gros comme un pois en voie de caséification.

L'atteinte méningo-diencephalique est donc certaine. Elle est sans doute responsable de l'état de cachexie, du tracé E.E.G. initial de souffrance basale et de la distension ventriculaire. Notons d'autre part que ces lésions se sont accompagnées d'une atteinte méningo-corticale.

Du point de vue évolutif nous pouvons opposer deux groupes de formes.

a) L'atteinte méningo-diencephalique peut rester cliniquement insoupçonnée. C'est alors que le tracé électrique de souffrance basale, même isolé, prend toute sa valeur. Une telle constatation a été faite en particulier chez un enfant de trois ans, actuellement en fin de traitement depuis trois mois et qui ne présentait au début de sa maladie qu'un syndrome méningé fébrile absolument pur. A ce moment-là, le tracé E. E. G. montrait des anomalies lentes diffuses (ondes delta à 1 et 1 1/2 c/s) sans prédominance frontale nette mais parfois coupées de phases de *synchronisation* traduisant sans doute une dysrégulation des formations basales situées autour du III^e ventricule. Chez d'autres malades plus longuement observés, de telles anomalies électriques d'abord isolées se sont accompagnées par la suite de signes cliniques d'atteinte diencephalique que l'autopsie devait confirmer. En général donc la méningo-diencephalite ne reste latente qu'au début de son évolution. Chez aucun de nos malades, nous n'avons constaté la souffrance basale avant le traitement streptomycinique : pour aussi précoce qu'elle soit, elle n'est donc pas initiale.

b) A la forme précoce et purement électrique qui traduit l'existence d'une poussée évolutive passagère, on peut opposer la *méningo-diencephalite terminale* survenant en général vers le 4^e mois. Voici une observation qui démontre clairement la réalité de cet aspect évolutif :

Observation 11.741 : Méningite tuberculeuse apparue chez un pottique. Evolution favorable durant six mois. Constitution tardive d'une hydrocéphalie accompagnée de signes de souffrance hypothalamique, confirmée par le tracé E. E. G.

C... Eugène, âgé de 25 ans, est immobilisé depuis 4 mois pour une ostéoarthrite dorso-lombaire dont la nature tuberculeuse n'est pas confirmée, quand survient un syndrome méningé fébrile. Le L. C. R. renferme 0 gr 40 d'albumine,

5 gr 40 de chlorures, 0 gr 52 de glucose et 120 lymphocytes ; présence de B. K. décelée après inoculation au cobaye. Les fonds d'yeux sont normaux. Le tracé E. E. G. initial est un tracé plat coupé seulement à l'hyperpnée d'ondes thêta sans prédominance antérieure. Un traitement streptomycinique par voie mixte est entrepris mais à la 4^e injection intra-rachidienne, on renonce à ce mode d'introduction car le malade présente des accès fébriles pseudo-palustres. En fait ces derniers cessent à ce moment-là et la seule voie générale est utilisée.

Une encéphalographie gazeuse faite au cours du premier mois, montre des ventricules de dimensions normales et un parfait remplissage de la base et des sillons de la convexité (voir I^{re} partie, fig. 7 et 13).

Pendant 6 mois on assiste à une amélioration clinique et liquidienne lentement progressive. Les réactions de B. W. sont cependant positives dans le L. C. R. à trois reprises mais de façon éphémère et une myélographie lipiodolée révèle une arachnoïdite diffuse sans blocage complet. Au 3^e mois, tracé E. E. G. et ventricules (vérifiés par encéphalographie lombaire) sont encore normaux. Après 6 mois d'évolution l'état clinique se modifie : le malade devient indifférent, accuse des céphalées, un **syndrome de Cairns** est mis en évidence. Une aggravation se manifeste bien que les fonds d'yeux restent normaux. Une cachexie s'installe progressivement, du hoquet apparaît ; l'état de confusion mentale fait place en quelques semaines à un coma vigile avec troubles vasomoteurs faciaux et un 3^e tracé E. E. G. peut alors mettre en évidence en dérivations frontales des ondes delta sinusoïdales synchrones. Bien que son liquide lombaire soit presque normalisé, le malade meurt chez lui après 10 mois d'évolution, dans un état de cachexie extrême.

Dans cette observation, on a vu l'hydrocéphalie s'installer tardivement, au moment même où les manifestations diencéphaliques apparaissent. D'autres cas analogues pourraient ainsi être rapportés. Signalons enfin chez quelques malades, il est vrai assez rares, le retard d'apparition des anomalies électriques, nettement précédées par les manifestations cliniques.

2° Les formes méningo-corticales.

Moins fréquentes elles sont aussi grevées d'un pronostic moins sombre. Sur 14 cas, nous enregistrons 6 décès seulement : telle est l'expression brutale de ce pronostic. En réalité, dans les six cas mortels, nous avons observé en fin d'évolution soit une souffrance diencéphalique, soit une perturbation de l'hydraulique du L. C. R. responsable de la mort. L'atteinte méningo-corticale en elle-même est essentiellement curable : on peut même dire que sa valeur pronostique est nulle, puisqu'elle ne s'accompagne pas de lésion des centres vitaux. Elle est cependant la traduction d'un processus évolutif essentiellement méningé, du moins dans la majorité des cas. Son expression clinique peut être très discrète ou même inexistante, comme dans l'observation dont voici le résumé :

Observation 12.439 : Méningite tuberculeuse secondaire. Tracé E. E. G. de méningo-cortice isolée. Normalisation au 2^e mois. Traitement en cours. Guérison probable.

B... Simone, 26 ans, porteuse de lésions de tuberculose infiltrative des deux apex pulmonaires présente en juin 1950 un syndrome méningé fébrile avec présence de B. K. dans le L. C. R. qui est par ailleurs typiquement perturbé. La réaction de B. W. est positive après 8 jours de traitement mixte (2 grs de streptomycine par voie générale et 0 gr 05 intra-rachidiens tous les jours pendant un mois). Dès l'entrée le tracé E. E. G. montre l'absence de rythme alfa et en dérivation temporale gauche des ondes delta précises localisées. Il n'existe aucun déficit moteur droit cliniquement apparent. Après deux mois de traitement, l'état clinique est excellent, le L. C. R. tend à se normaliser. Aucun autre signe d'atteinte méningo-encéphalique n'est apparu. Le tracé E. E. G. est redevenu absolument normal. Il l'était encore récemment après quatre mois d'évolution, la malade paraissant en bonne voie de guérison.

Les lésions qui s'expriment ici sur le tracé électrique intéressent sans doute une zone dite « muette » du cortex. Quand elle existe, la traduction clinique est presque uniquement motrice (hémiplégie corticale ou déviation conjuguée de la tête et des yeux). L'expression électrique de la méningo-corticite est très évocatrice mais ne peut naturellement faire porter un pronostic.

Nous n'avons aucun contrôle nécropsique permettant de lui assigner un substratum anatomique précis. Dans un seul cas le tracé méningo-cortical correspondait à une asymétrie ventriculaire consécutive à une hydrocéphalie par blocage du trou de Monro (fig. 60 et 61). Le plus souvent on en est réduit à raisonner par analogie avec ce que l'on constate dans les tumeurs cérébrales ; un œdème péri-focal se constitue vraisemblablement au contact d'une « plaque » de pie-mérite ou d'arachnoïdite siégeant au niveau de la convexité. De telles lésions paraissent parfaitement curables par la streptomycinothérapie ce qui explique suffisamment le défaut de contrôles nécropsiques.

Du point de vue évolutif, qu'elle soit évidente ou latente, la méningo-corticite apparaît en général de façon précoce, exceptionnellement de façon tardive. Il existe cependant des méningo-corticites qui constituent non plus un *aspect évolutif* de la tuberculose méningée mais une véritable *séquelle*. Là encore, aucun contrôle, anatomique n'a été réalisé. Dans ces cas, l'œdème cérébral n'est sans doute plus en cause, il faut admettre l'existence d'un foyer arachnoïdien cicatriciel (formant un véritable « écran », peut-être kystique, exerçant une compression sur le parenchyme sous-jacent ou s'accompagnant, ainsi que l'avaient déjà affirmé les anciens auteurs (Laignel-Lavastine et Liber, Lhermitte), de lésions des cellules superficielles du cortex.

Il est difficile de préciser la fréquence réelle de la méningo-corticite en tant que forme anatomo-clinique particulière de la tuberculose méningée. Le tracé asymétrique qui permet de l'individualiser résulte en effet souvent d'une arachnoïdite spécifique évolutive ou cicatricielle, les lésions corticales sous-jacentes étant de nature mécanique ; au cours de l'hydrocéphalie asymétrique, il en est pratiquement de même ; les foyers malaciques secondaires à un processus artéritique (Chaptal) sont encore dénués de spécificité. En définitive, les cas où s'associent

la tuberculose corticale et l'arachnoïdite tuberculeuse de voisinage paraissent très rares. De toutes façons, cette « corticite » n'a jamais de traduction électrique directe puisque dans de telles éventualités c'est seulement l'œdème périfocal qui assume la responsabilité des anomalies électro-encéphalographiques.

3° Les méningo-névrites.

Ce sont des formes nettement systématisées, intéressant un nerf crânien et parfois sa gaine méningée qui n'ont aucun retentissement sur l'évolution générale de la tuberculose méningée. Deux déterminations relativement fréquentes et bien individualisées entrent dans ce groupe : les atteintes optiques et les atteintes auditives.

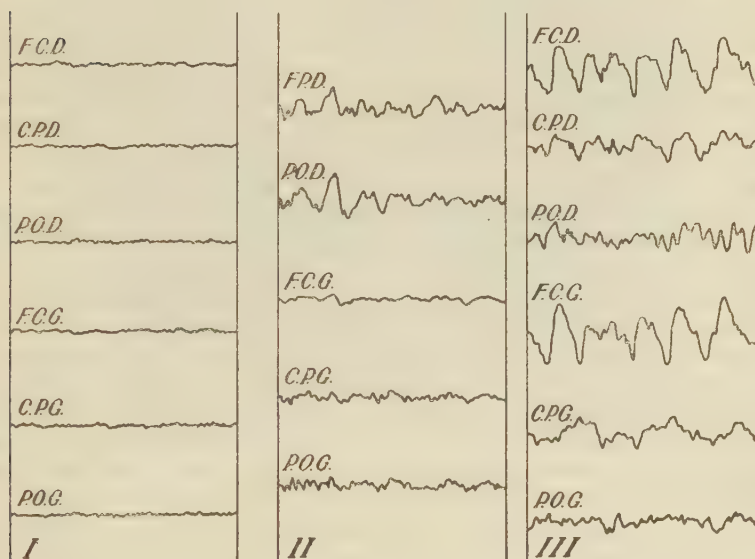


FIG. 60. — I) Tracé E. E. G. de la phase initiale, pratiquement normal.

II) Tracé E. E. G. du 3^e mois : ondes delta et thêta en dérivations droites exprimant l'existence d'une souffrance corticale assez diffuse.

III) Tracé E. E. G. du 7^e mois, une semaine avant l'exitus : importantes perturbations ; grandes ondes lentes sinusoïdales synchrones en frontales, images de souffrance basale.

Contrôle anatomique : 1°) Hydrocéphalie par blocage du trou de Monro avec énorme dilatation du ventricule droit (expliquant la souffrance corticale) (voir fig 61). 2°) Méningo-diencephalite.

a) *Optiques.*

Nous retiendrons surtout les formes susceptibles d'avoir une répercussion sur le pronostic fonctionnel et à ce propos il est nécessaire de distinguer deux éventualités :

— Les formes amaurotiques ou amblyoptiques : ce sont les plus rares. Nous en avons observé 4 cas et il semble admis à l'heure actuelle que ces « atrophies optiques primitives » sont dues à la tuberculose et non pas à la toxicité médicamenteuse comme le laissait supposer Meyer. Mme Beissel affirme la nature spécifique de ces lésions dont elle rapporte 4 cas ; Bonnamour et Allemand partagent la même opinion. Le mécanisme intime de ces formes nous échappe encore en partie. Il est certain, ainsi que l'a démontré Cazaban, que les pâleurs atrophiques sont sous la dépendance de lésions spécifiques de la gaine méningée du nerf optique. Ce dernier est ainsi enserré dans un étau, tout le long de son trajet, par une arachnoïdite fibro-caséuse qui impose une libération chirurgicale. Il est probable cependant qu'au début tout au moins la diminution de l'acuité visuelle est également sous la dépendance d'un facteur vasculaire surajouté. S'agit-il d'un simple spasme des vaisseaux du nerf optique provoqué par le voisinage des lésions arachnoïdiennes ou l'élément spasmodique survient-il sur des vaisseaux eux-mêmes lésés et dont les tuniques sont le siège d'une infiltration ? Nous ne pouvons encore le préciser. De toutes façons, cet élément fonctionnel paraît se surajouter à l'élément lésionnel méningé ainsi que le prouvent les observations de Gerbasi et Burgio, de Cifarelli et Grasso dans lesquelles la vision a pu être partiellement récupérée grâce à un traitement anti-spasmodique. De même l'observation que nous avons déjà signalée (obs. 11.769) est en faveur de cette hypothèse : l'arachnoïdite canaliculaire n'ayant pu être libérée chez cette malade, nous avons assisté à une récupération de l'acuité visuelle sous le simple effet de la trépanation. Il est probable que là encore l'acte opératoire a eu un rôle curateur sur des troubles vasomoteurs. Grâce à une intervention précoce, il est donc possible d'améliorer la vision de ces malades et d'attribuer à ces « atrophies primitives » un pronostic favorable ; toute la difficulté réside alors dans le dépistage de la souffrance du nerf optique et de sa gaine.

— Les pâleurs post-névritiques : ce sont les plus fréquentes. Elles constituent de véritables séquelles et nous avons vu qu'en règle générale elles ne comportent pas de trouble visuel important. Leur pronostic est donc favorable et il n'y a pas lieu de s'étendre plus longuement sur cet aspect banal de l'atteinte optique au cours de la tuberculose méningée.

b) *Auditives.*

Elles ont fait l'objet de mises au point multiples parmi lesquelles nous signalerons celles de Charles (Thèse de Lyon, 1948), de Moindrot, Gaillard et Charles, de Portmann, de Rohmer et Greiner. L'accord s'est réalisé aujourd'hui sur les manifestations vestibulaires rencontrées pratiquement chez tous les malades, tuberculeux ou non, soumis à un trai-



FIG. 61. — Ventriculographie : cliché en occiput-plaque. Hydrocéphalie triventriculaire avec importante asymétrie entre les 2 ventricules latéraux. Blocage du trou de Monro droit.

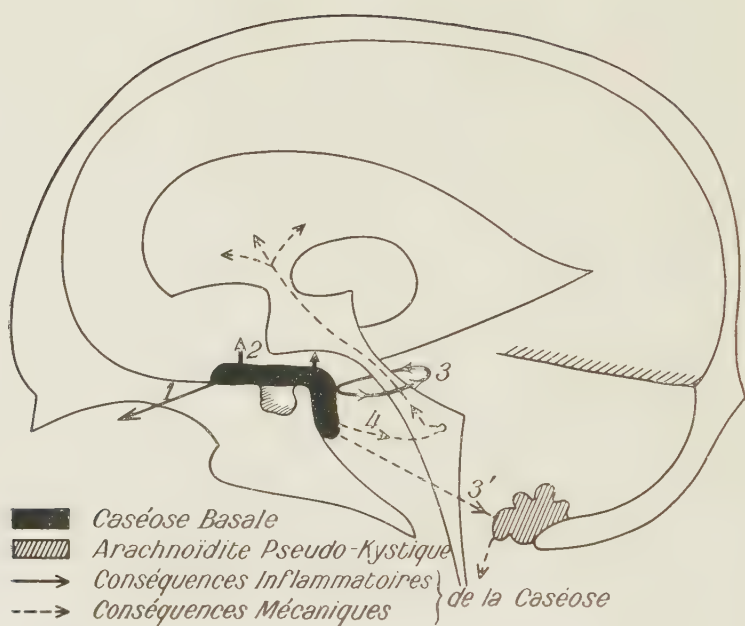


FIG. 62. — Conséquences de la caséole banale.

- 1) Arachnoïdite optique,
- 2) Retentissement diencéphalique,
- 3) et 3') Syndromes d'engagement,
- 4) Distention ventriculaire.

tement streptomycinique : il s'agit d'une atteinte toxique dont la fréquence diminue du reste avec l'emploi d'antibiotique purifié. Beaucoup plus intéressantes sont les *formes cochléaires* aboutissant à la surdité totale. Nous avons mentionné plus haut 10 cas de surdité-séquelle ; cette dernière n'apparaît en général qu'au bout de 2 à 3 mois de traitement, quelquefois même à la phase de guérison, alors que tout laisse prévoir une amélioration rapide. La surdité est définitive, peut-être plus fréquente chez l'enfant ; on doit alors craindre pour l'avenir une désintégration du langage.

Plusieurs faits méritent d'être retenus à ce propos :

- la surdité ne survient qu'en cours de tuberculose méningée ;
- elle semble plus fréquente quand le traitement rachidien est réalisé par voie sous-occipitale ;
- le nerf auditif peut être entouré, sur une partie plus ou moins longue de son trajet, d'une gangue d'arachnoïdite fibro-caséeuse à lésions folliculaires (cas personnel).

Doit-on tirer de ces faits des conclusions définitives ? Certainement non, car le problème anatomique garde encore une grande part d'inconnues. De toutes façons, il semble que l'atteinte cochléaire relève d'un mécanisme mixte à la fois bacillaire et toxique, nous aurons du reste l'occasion de revenir sur ce point.

**

Il eût été certes intéressant d'étudier ici un certain nombre d'autres formes anatomo-cliniques relativement rares, entre autres des formes extra-pyramidales, des formes cérébelleuses dont nous avons observé cliniquement quelques exemples, malheureusement, l'absence de données anatomiques nous interdit absolument de leur fixer un substratum précis et nous devons nous contenter de signaler leur existence.

B. — LES FORMES INTRIKUÉES

Nous nous sommes attaché à décrire en les isolant, sans doute un peu artificiellement, les aspects les plus francs de l'atteinte méningo-encéphalique ; cependant comme le signalait Feld une impression de polymorphisme extrême ressort de l'étude de la tuberculose méningée : les formes pures exprimant une atteinte nettement localisée sont rares alors qu'en réalité on observe surtout des formes *mixtes ou intriquées*.

Une atteinte encéphalique peut en effet intéresser plusieurs régions soit simultanément, soit successivement. Parmi ces formes à séméiologie très variée, un certain nombre attirent l'attention par leur fréquence. L'arachnoïdite de base, le plus souvent caséeuse, exceptionnellement cicatricielle, constitue cependant la lésion anatomique presque constante ; la grande majorité des autres déterminations est en étroite

relation avec elle. C'est ainsi que l'hydrocéphalie, la diencéphalite, les atteintes antérieures ou postérieures par extension du processus arachnoïdien sont les conséquences pratiquement inéluctables de la cisternite tuberculeuse. Il est donc impossible d'assigner à l'hydrocéphalie ou aux syndromes d'engagement postérieur la valeur d'une forme anatomo-clinique autonome. Ces deux aspects, particulièrement fréquents, s'intègrent le plus souvent dans le cadre des formes intriquées. Seul l'isolement de l'hydrocéphalie pure par hypersécrétion pourrait se concevoir ; à cause de sa rareté nous l'envisagerons en même temps que les autres formes de la distension ventriculaire.

L'arachnoïdite de base peut à juste titre être comparée à un processus « tentaculaire » dont l'extension se fait schématiquement dans trois directions différentes (fig. 62).

— L'extension antérieure, rarement isolée, réalise les formes méningo-optiques que nous avons déjà envisagées.

— L'extension postérieure, qui se constitue électivement à la phase de cicatrisation rend compte des syndromes d'engagement.

— L'extension vers en haut n'existe pas en tant que telle : c'est seulement par esprit de schématisation que nous grouperons ici les conséquences « hautes » de la cisternite, l'atteinte du diencéphale et la distension des ventricules cérébraux.

Une telle classification ne prétend évidemment pas englober tous les aspects observés ; il est d'autre part fréquent de constater l'intrication de ces diverses déterminations. L'extension supérieure est en effet presque constante et la diencéphalite, avec ou sans hydrocéphalie peut s'associer soit à la méningite optique soit surtout aux syndromes d'engagement. Dans ce dernier cas la souffrance végétative reconnaît une double origine, inflammatoire et mécanique ; il est alors impossible, à cause de l'étroite interdépendance des centres intra-axiaux de discerner ce qui revient à l'une ou à l'autre : l'encéphalite végétative, au sens large du terme, est ainsi réalisée ; son importance pronostique nous a paru considérable (Janbon, Bertrand et Salvaing). Une telle forme mériterait peut-être d'être étudiée isolément si elle n'était en réalité aussi souvent associée à la souffrance de la tige ; il est donc difficile de l'en séparer cliniquement. Nous ne reviendrons pas sur les caractères de l'atteinte optique et de la diencéphalite, déjà envisagés ; notre étude des formes intriquées se limitera aux deux autres conséquences de la cisternite tuberculeuse, les *hydrocéphalies* et les *syndromes d'engagement*. Il reste bien entendu que dans un très grand nombre de cas la méningo-diencéphalite voile leur expression clinique. Nous verrons en terminant ce chapitre comment en pratique se présente le diagnostic des formes intriquées.

1° **Les hydrocéphalies** sont très nombreuses si l'on range sous cette rubrique tous les cas où un examen complémentaire, radiologique en particulier, permet de dépister une distension ventriculaire. En réalité

la symptomatologie de cette dernière est pratiquement inexistante et, hormis les cas où la décompensation se manifeste par des signes d'hypertension intracrânienne, c'est toujours la souffrance hypothalamique qui domine le tableau clinique. Il s'agit donc le plus souvent d'une forme intriquée comportant *une hydrocéphalie et une méningo-diencéphalite* dont l'expression clinique et électroencéphalographique a déjà été envisagée. Seuls les signes ophtalmoscopiques d'une telle forme méritent de retenir notre attention. La stase papillaire constitue, beaucoup plus que l'œdème, un signe de grande valeur puisque sur 14 cas de stase que nous avons observés, 12 s'accompagnaient d'une hydrocéphalie par blocage de la base. L'œdème papillaire a une valeur plus relative, il peut dans un certain nombre de cas exister en dehors de toute distension ventriculaire ; à l'opposé, cette dernière n'implique pas toujours une modification de la papille. La carence ophtalmoscopique est en effet fréquente et surprend beaucoup quand elle ne s'associe pas à une latence clinique comme dans l'observation suivante :

Observation 11.355 : Méningite tuberculeuse post-pleurétique. Syndrome d'hypertension intra-crânienne par hydrocéphalie le 50^e jour. Fonds d'yeux normaux. Blocage rachidien complet. Guérison.

G... Germaine âgée de 24 ans, présente quatre mois après une pleurésie séro-fibrineuse gauche un syndrome méningé fébrile avec hyporéflexie et L. C. R. perturbé de la façon suivante : albumine 10 gr, glucose 0 gr 40, chlorures 6 gr 10, 300 lymphocytes. Ses fonds d'yeux sont normaux. L'évolution de cette méningite soumise au traitement mixte est émaillée de deux séries d'évènements :

1°) La survenue d'un blocage spinal, déjà soupçonné à l'entrée et confirmé au 30^e jour par une myélographie lipiodolée.

2°) L'apparition d'un syndrome d'hypertension intra-crânienne typique au 50^e jour. A ce moment, les fonds d'yeux sont toujours normaux. Une ventriculographie montre une hydrocéphalie modérée de type Cairns et surtout semble amener une sédation rapide de tous les signes d'hypertension.

Par la suite, amélioration progressive et guérison, au bout de 9 mois ; la malade conserve cependant un discret blocage rachidien et d'autre part présente une obésité certaine.

Cette intégrité paradoxale et isolée du fond de l'œil méritait d'être soulignée. Elle est du reste connue depuis longtemps et a fait l'objet d'explications qui paraissent satisfaisantes.

La date d'apparition ou de constatation de l'hydrocéphalie permet de distinguer trois éventualités :

a) *Initiales.*

Exbrayat signale deux observations dans lesquelles le contrôle ventriculographique a été effectué très près du début du traitement et conclut qu'il s'agit dans ces deux cas d'hydrocéphalies apparues d'emblée. Nous-même, grâce à des explorations encéphalographiques systématiques pouvons faire état de quatre observations d'hydrocéphalie

préexistant à tout traitement ; encore est-il probable que ce chiffre soit nettement en dessous de la réalité : nous ne tenons compte en effet que des distensions radiologiquement confirmées et éliminons de ce groupe les malades chez qui le contrôle encéphalographique a été réalisé après quelques jours de traitement ; dans ces cas l'hydrocéphalie était certainement préexistante. Deux de ces formes sont des hydrocéphalies communicantes, les deux autres sont des syndromes de Cairns.

Voici l'observation de l'un de nos quatre malades :

Observation 12.040 : Méningite tuberculeuse primitive. Constatation avant traitement d'un syndrome de Cairns avec stase papillaire. Arachnoïdite spinale. Guérison au 8^e mois.

S... Antoine, 25 ans, est adressé le 20 juillet 1949 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour une méningite tuberculeuse. Le malade est obnubilé, très amaigri. Son L. C. R. contient 2 gr d'albumine, 6 gr 10 de chlorures, 0 gr 44 de glucose et 104 lymphocytes. L'ophtalmoscope montre un œdème papillaire à gauche et une stase à droite. Une encéphalographie gazeuse par voie lombaire est réalisée d'emblée et décèle : « une importante distension quadri-ventriculaire ; les citernes basales postérieures sont remplies par l'air qui s'arrête au niveau de la citerne optopédonculaire et n'atteint pas la convexité ». Traitement classique par voie mixte.

Au cours du 2^e mois, à l'occasion d'une rétention d'urines, on découvre par myélographie lipiodolée une arachnoïdite spinale diffuse sans blocage complet cependant. Les fonds d'yeux et le tracé E. E. G. sont normaux au 4^e mois. Après huit mois de traitement, le L. C. R. s'est normalisé ; l'état général est excellent. Le malade est considéré comme guéri.

Nous n'avons pas pratiqué de contrôle encéphalographique à la guérison mais si la distension ventriculaire persiste, ce qui est probable, elle est absolument latente.

b) *Précoces.*

Nous avons ainsi constaté dix hydrocéphalies de Cairns précoces apparues ou du moins dépistées au cours des deux premiers mois de traitement. Peut-être existaient-elles d'emblée ? C'est possible pour certaines sans que l'on puisse être en droit de l'affirmer. Voici une observation dans laquelle la distension ventriculaire a été décelée au bout d'un mois et demi de traitement.

Observation 11.641 : Méningite tuberculeuse traitée tardivement. Blocage spinal d'emblée. Dès le début apparaît un tracé E. E. G. de souffrance basale. Syndrome de Cairns précoce. Evolution fatale en 4 mois.

B... Raymond, 14 ans, est vu au 15^e jour environ d'une méningite tuberculeuse d'apparence primitive. D'emblée, la ponction lombaire met en évidence un blocage spinal complet (L. C. R. lombaire : 3 grs d'albumine, 79 leucocytes, présence de B. K. après inoculation au cobaye ; liquide sous-occipital : 0 gr 25 d'albumine et 33 éléments) avec syndrome de Froin, confirmé par une myélographie lipiodolée.

Il existe un léger œdème papillaire bilatéral. Le tracé E. E. G. montre une absence de rythme alfa et sur un rythme de base très plat, des ondes lentes

(de type delta) en dérivation postérieure droite. Traitement classique : 1 gr 50 de streptomycine par voie générale, 0 gr 05 pendant 13 jours par voie sous-occipitale.

Un état d'obnubilation avec mutisme s'installe avant le 5^e jour et un second tracé E. E. G. révèle des ondes lentes prédominant en dérivations frontales, évoquant la souffrance basale (fig. 63). Au 15^e jour, apparaît une parésie du membre supérieur droit et une paraparésie avec incontinence d'urines. Le malade présente une hyper-extension permanente de la nuque.

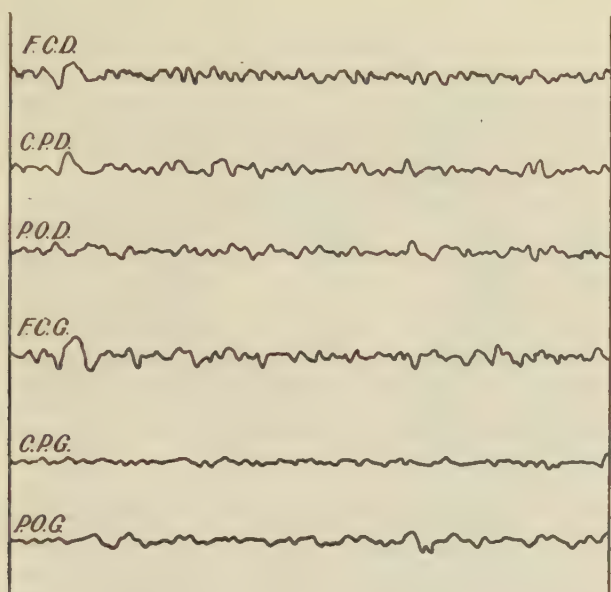


FIG. 63. — Tracé E. E. G. de la phase initiale. Dysrythmie polyrythmique associant des ondes delta et thêta. Le rythme est parfois plus volté et plus lent dans les dérivations droites avec quelques ondes en opposition de phase (exprimant une méningocortécite). Intrication probable d'un double processus diencéphalique et cortical.

L'encéphalographie gazeuse par voie sous-occipitale n'est effectuée qu'au cours du 2^e mois : « les ventricules cérébraux sont considérablement dilatés et l'air, arrêté au niveau de la citerne optochiasmatique, ne pénètre pas jusqu'à la convexité » (fig. 64).

Par la suite, l'hémiplégie droite se confirme ; un état de coma apparaît au 3^e mois. L'ophtalmoscopie révèle une stase papillaire. Le malade meurt chez lui, en hyperthermie, peu de temps après sa sortie de l'hôpital.

Cette observation démontre la possibilité d'une souffrance diffuse du névraxe puisqu'à une atteinte méningo-diencéphalique précoce et accompagnée d'hydrocéphalie se sont associées une atteinte méningo-corticale et une méningo-myélite.

Par comparaison, voici une deuxième observation, dans laquelle l'hydrocéphalie n'a été dépistée qu'après deux mois de traitement mais s'est révélée cliniquement de façon plus précoce et peut par conséquent être placée dans le même groupe que la précédente :

Observation 11.092 : Méningite tuberculeuse accompagnée de miliaire. Coma initial. Hypertension intra-cranienne précoce (1^{er} mois) avec œdème papillaire. Hydrocéphalie décelée au 3^e mois.

S... Paulette, 23 ans, fille de tuberculeux pulmonaire présente au cours d'une grossesse au 6^e mois un syndrome méningé fébrile rapidement accompagné d'un état subcomateux. Dès l'entrée, nous notons une paralysie des deux III^{es} paires et une rétention d'urines. Le L. C. R. renferme 0 gr 85 d'albumine, 5 gr 26 de chlorures et 149 éléments. Il existe d'autre part une image radiologique de miliaire pulmonaire. L'examen des fonds d'yeux montre un œdème papillaire bilatéral. Un cobaye inoculé avec le L. C. R. confirmera la nature tuberculeuse de cette méningite.

Traitement mixte : 2 grs de streptomycine par voie générale et 10 injections rachidiennes de 0 gr 10 à raison d'une par jour. La malade sort du coma en 3 jours. A la suite d'un accouchement prématuré, un mois après le début de son atteinte méningée, elle présente un syndrome d'H. I. C. avec obnubilation, élévation thermique, et constatation d'une stase papillaire. Cet état persiste 2 mois et c'est au bout de ce temps qu'une ventriculographie montre l'existence d'une hydrocéphalie importante sans passage de l'air à la base. Une intervention chirurgicale alors réalisée montre des lésions d'arachnoïdite caséuse très étendues prédominant dans la citerne optochiasmatique et s'étendant dans les vallées sylviennes. Malgré une ouverture de la lame sus-optique, la malade meurt cachectique quelques jours plus tard.

Ici encore, l'hydrocéphalie s'associe à une méningo-diencephalite et probablement à une « arachnoïdite spinale » (rétention d'urines, sciatalgies bilatérales). L'hydrocéphalie conditionnée par l'arachnoïdite de base paraît être une hydrocéphalie bloquée ; il est à peu près certain qu'elle existait dès la fin du premier mois, bien qu'elle ait été confirmée plus tard.

c) *Tardives.*

Leur fréquence est plus difficile à affirmer en l'absence de contrôle radiologique antérieur. Nous avons pu cependant en observer un cas certain (obs. 11.741) où l'hydrocéphalie est apparue au 6^e mois. L'expression clinique des formes tardives, est le plus souvent voilée par celle des autres atteintes lésionnelles, diencéphalique ou bulbaire. Chez certains malades même, alors que rien ne laissait supposer son existence, le contrôle nécropsique a permis de déceler une distension ventriculaire. La date d'apparition de cette dernière ne peut alors être déterminée.

L'origine de l'hydrocéphalie est vraisemblablement double : hyper-sécrétion choroïdienne et défaut de résorption du L. C. R. par blocage : la coexistence des deux mécanismes est sans doute fréquente. Du point de vue radiologique nous avons distingué :

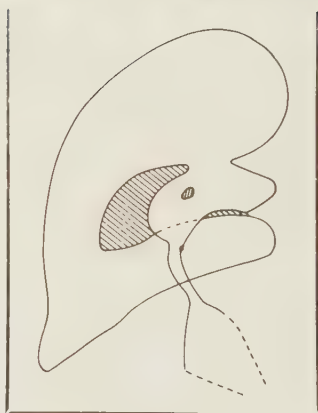


FIG. 64. — Encéphalographie gazeuse par voie cisternale au 15^e jour. Importante hydrocéphalie quadrivericulaire de type Cairns.

1) Cliché occiput-plaque : visibilité nette du III^e ventricule.



FIG. 64. — II) Cliché de profil : visibilité nette des 4 ventricules. L'air est bloqué à la face postérieure de la selle turcique.



— les hydrocéphalies librement communicantes qui relèvent uniquement d'une hypersécrétion plexuelle ;

— les hydrocéphalies communicantes bloquées à la base (syndrome de Cairns), formes habituelles où les deux mécanismes peuvent s'associer ;

— les hydrocéphalies bloquées avec interruption de la circulation en amont de la grande citerne.

Le rôle de l'atrophie cérébrale dans la constitution de la dilatation est certainement négligeable puisque nous n'avons jamais constaté une telle altération au cours de la tuberculose méningée.

La première et la troisième variétés sont exceptionnelles, seule la seconde constitue l'éventualité habituelle. Le blocage cisternal par arachnoïdite est à son origine ; étant donnée sa répercussion sur les centres hypothalamiques sus-jacents, on comprend donc facilement la fréquence de l'association hydrocéphalie-méningo-diencephalite. La tuberculose choroïdienne peut aussi ajouter ses effets à ceux du blocage basal pour constituer l'hydrocéphalie. Nous verrons ultérieurement s'il faut alors la considérer comme contemporaine de l'atteinte cisternale ou secondaire à cette dernière.

Observation 11.185 : Tuberculose méningée post-granulique. Evolution favorable durant deux mois puis syndrome d'H. I. C. Exitus. Constataion anatomique d'une hydrocéphalie, d'une caséose basale et d'une tuberculose choroïdienne massive.

C... Jean-Marie, 26 ans, présente un mois après la guérison d'une granulie hémotogène un syndrome méningé fébrile avec 1 gramme d'albumine et 47 éléments dans le L. C. R. Le traitement streptomycinique est repris par voie mixte et durant deux mois l'évolution paraît favorable tant du point de vue clinique que liquidien. Brutalement au cours du 2^e mois, s'installe un syndrome d'H. I. C. et les fonds d'yeux jusqu'alors normaux deviennent flous. Le malade est de plus en plus confus, désorienté. Un premier tracé E. E. G. montre des bouffées lentes sinusoïdales synchrones apparaissant à l'hyperpnée dans les dérivations antérieures. La fièvre reparait, l'albuminorachie croît et sur un 2^e E. E. G. on constate une disparition du rythme alfa ; les ondes sinusoïdales frontales existent avant toute épreuve de sensibilisation. Le malade meurt 4 jours plus tard en état de coma complet avec pauses respiratoires et hyperthermie.

L'autopsie permet de déceler :

— une hydrocéphalie quadrivericulaire importante :

— une caséose emplissant les citernes basales et s'étendant jusqu'à la face inférieure du cervelet.

L'examen histopathologique précise d'une part l'existence d'une arachnoïdite fibro-caséuse de la base accompagnée d'une infiltration lymphocytaire diffuse du plancher du III^e ventricule dont les vaisseaux ont une paroi fibrosée et entourée également d'un agglomérat cellulaire dense. Il existe d'autre part, une infiltration très importante de toutes les franges choroïdiennes dont l'épithélium paraît véritablement éclaté. Quelques cellules géantes sont dispersées dans le tissu interstitiel des villosités.

Cette observation confirme donc la coexistence de lésions spécifiques des plexus choroïdes et de la région méningo-diencephalique. L'hydrocéphalie est sans doute sous la dépendance de ces deux atteintes. Elle est responsable du syndrome d'H. I. C. alors que l'atteinte basale a eu une expression essentiellement électrique.

La *tuberculose choroïdienne* n'est qu'exceptionnellement isolée. Peut-être suffit-elle alors à provoquer l'hydrocéphalie librement communicante ; nous manquons de contrôles anatomiques pour vérifier cette hypothèse. De même il est impossible de préciser la part de la tuberculose choroïdienne à l'origine des formes hémorragiques. Lorsqu'elle est massive elle peut évoluer très rapidement sans avoir le temps d'entraîner une distension ventriculaire. L'observation suivante constitue dans notre statistique l'unique cas où l'on puisse parler de forme choroïdienne primitive et isolée.

Observation 11.523 : Méningite tuberculeuse du nourrisson d'emblée streptomycino-résistante. Mort au 5^e jour. Œdème cérébral. Tuberculisation massive des plexus choroïdes.

R... Renée, 18 mois, enfant de tuberculeux, nous est adressée le 18 septembre 1948 pour un état fébrile accompagné d'altération de l'état général. L'enfant est, à l'entrée, dans un état de torpeur marquée et son L. C. R. hypertendu contient 0 gr 60 d'albumine, 6 gr 10 de chlorures, 0 gr 40 de glucose et 13 leucocytes ; nous apprendrons plus tard qu'il a tuberculisé le cobaye. L'ophtalmoscope révèle une pâleur de la papille droite. La cuti-réaction tuberculinique est positive. La streptomycinothérapie est entreprise aux doses de 0 gr 50 par voie musculaire et 0 gr 05 par voie rachidienne.

Deux jours plus tard, l'enfant présente une crise d'œdème aigu du poumon ; son cœur devient irrégulier. Le 5^e jour, s'installe une dyspnée de Cheyne-Stokes. L'état de torpeur a fait place au coma, entrecoupé de crises d'opisthotonos qui se renouvellent de plus en plus fréquemment. L'exitus survient en hyperthermie au cours de l'une d'elles.

L'autopsie révèle un encéphale très œdématié ; il n'y a pas d'amas caséux dans les citernes basales. L'examen des plexus choroïdes montre : « une rupture totale de l'épithélium sur la majorité des franges qui sont complètement caséifiées. On note entre les franges des cellules géantes isolées dont certaines paraissent aller « à la dérive » dans l'atmosphère périplexuelle. »

La tuberculose des plexus est donc ici certaine et étant donnée la rapidité de l'évolution elle paraît primitive. Ce malade a présenté des signes de souffrance du tronc cérébral que l'hypertension intracrânienne peut seule expliquer, en l'absence de lésions des noyaux bulbo-pédonculaires.

2° Le syndrome d'engagement de la tige s'exprime essentiellement par une souffrance des centres végétatifs du tronc cérébral et des crises d'hypertonie. De telles manifestations existaient isolées dans sept cas. Elles s'associent beaucoup plus souvent aux signes d'atteinte méningo-diencephalique (37 cas). Janbon et Bertrand ont récemment attiré l'attention sur la souffrance bulbaire tardive survenant chez des sujets dont le L. C. R. s'est complètement normalisé et qui peuvent donc être considérés comme apparemment guéris de leur tuberculose

méningée. Leur mort est sans doute la conséquence de perturbations mécaniques de la circulation encéphalique et d'ailleurs, dans quatre de ces cas, nous avons pu vérifier l'existence de kystes arachnoïdiens siégeant dans la fosse postérieure, à cheval sur la grande citerne et le sillon interhémisphérique du cervelet. Chez deux de ces malades, dont les observations ont été ou seront rapportées (obs. 11.142 et 11.933) existait en outre une hydrocéphalie.

La souffrance végétative se manifeste essentiellement par des troubles cardiopulmonaires (tachycardie, polypnée, dyspnée de Cheyne-Stokes), des dysrégulations thermiques et des perturbations vasomotrices intéressant électivement le visage ; le hoquet, le bâillement, le mâchonnement s'observent aussi fréquemment. Tous ces signes sont en réalité d'interprétation difficile car il est impossible de leur assigner une origine strictement localisée : les altérations des centres hypothalamiques et tronculaires peuvent en effet intervenir dans leur apparition. Par contre, les crises d'hypertonie, cliniquement superposables aux crises de rigidité décérébrée, reconnaissent une origine indiscutablement mésocéphalique ou bulbaire. Il est rare qu'elles s'associent à des troubles pyramidaux unilatéraux. Elles ne paraissent constituer qu'une accentuation passagère de l'hypertonie permanente, diffuse et douloureuse qui fixe de façon irréductible la nuque et les membres inférieurs des malades en extension, les membres supérieurs en flexion.

Crises d'hypertonie et signes végétatifs n'évoluent jamais vers l'évolution fatale de façon suraiguë. Le plus souvent, ainsi que l'ont décrit Janbon et Bertrand, leur évolution s'étale sur plusieurs semaines et ces troubles doivent être comparés à ceux que l'on observe dans les engagements chroniques.

Le substratum anatomique des syndromes d'engagement est difficile à préciser, ainsi que le pense Gonin. L'atteinte hypothalamique est tellement fréquente qu'elle participe souvent à l'apparition des troubles végétatifs. Nous avons cependant signalé quelques cas où la souffrance du tronc cérébral existait à l'état pur : l'hydrocéphalie lui est toujours associée ; il est alors impossible d'isoler une forme tronculaire, de telles manifestations n'étant que la traduction d'un processus arachnoïdien cicatriciel dépourvu de tout caractère évolutif. D'après Riser, les noyaux bulbaires ne sont pas lésés dans la tuberculose méningée chronique et il faut admettre que leur souffrance est d'origine purement mécanique : elle dépendrait d'un engagement occipital lui-même conditionné par une hydrocéphalie décompensée ou par une néoformation de la fosse postérieure. Au contraire, pour Mme Jousset, et ainsi que nous l'avons vérifié une fois, le bulbe peut être le siège de lésions banales ou spécifiques. En l'absence de vérifications histologiques aussi poussées que celles de Riser nous nous abstenons cependant, pour l'instant, de prendre position dans ce débat qui n'a du reste qu'un intérêt théorique. Quant à la topographie précise de l'engagement, rien ne nous autorise encore à la déterminer. Pas plus que Gonin nous ne pouvons apporter, en dehors des présomptions cliniques,

de preuve formelle d'un engagement temporel. La hernie des amygdales cérébelleuses dans le trou occipital est plus vraisemblable, bien que nous n'ayons jamais pu la vérifier lors des examens nécropsiques.

La souffrance de la tige cérébrale existe donc et son apparition dans le cycle de la tuberculose méningée chronique a des caractères précis qui permettent d'en faire une modalité évolutive nettement définie. Il resterait à préciser, si l'on admet avec Riser la carence lésionnelle, la part respective qui revient à la décompensation de l'hydrocéphalie et aux formations kystiques arachnoïdiennes secondaires à un processus cicatriciel dans l'apparition de l'engagement ; les deux mécanismes doivent sans doute s'associer. Si, au contraire, existent des lésions tuberculeuses des noyaux bulbaires, elles expliquent mal le caractère intermittent des symptômes qui surviennent le plus souvent par crises pendant de longues semaines et ne pourraient être invoquées que dans les cas où la souffrance bulbaire évolue très rapidement vers l'issue fatale.

TABLEAU SYNOPTIQUE RÉSUMANT LES PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES
DES SYNDROMES VÉGÉTATIFS

Forme anatomoclinique	Nombre de cas	Clinique	E.E.G.	Radiologie	Anatomie	Evolution
Syndromes diencephaliques	16	Troubles métaboliques et de la conscience ; tétanie, syndromes cushingoïdes	Tracé de souffrance basale	Syndrome de Cairns	Lésions tuberculeuses cisternales et hypothalamiques	14 décès 2 guérisons
Syndromes tronculaires	7	Signes l'engagement chronique ; troubles cardio-respiratoires ; troubles thermiques : vaso-moteurs ; crises d'hypertonie	Normal ou séquelles ; théorique-ment tracé de fosse postérieure	Hydrocéphalie : Cairns ou bloquée	Pseudo-kystes arachnoïdiens de la fosse postérieure ; intégrité de l'hypothalamus	7 décès
Cas intriqués diencephalo-tronculaires	37	L'ensemble des signes sus-décrits	Tracé de souffrance basale	Syndrome de Cairns	Méningodiencephalite spécifique ; Pseudo-kystes postérieurs	37 décès

La date d'apparition du syndrome d'engagement est elle-même peu variable. Exceptionnellement précoce et survenant dès les premiers jours du traitement il peut alors exprimer une résistance totale à la streptomycinothérapie. En règle générale, il apparaît au contraire tardivement entre le 4^e et le 6^e mois. Chez une malade même, nous l'avons vu survenir à une phase ultra-tardive (18^e mois), à la suite d'une rechute.

De toutes façons, son importance pronostique est capitale.

**

En règle générale les formes intriquées se présentent donc de la façon suivante : tel sujet, en traitement depuis quelques semaines ou depuis plusieurs mois a des signes progressifs de souffrance hypothalamique. L'obnubilation, l'amaigrissement confinant à la cachexie en constituent la « toile de fond ». Des poussées de troubles vasomoteurs, l'hypersudation, d'autres manifestations paroxystiques sur lesquelles nous ne reviendrons pas s'y ajoutent. Il est alors fréquent de déceler un syndrome de Cairns. Le tracé E. E. G. est le plus souvent perturbé, confirmant la souffrance basale. Au bout de quelques semaines à ce syndrome diencephalique s'associent des crises d'hypertonie ou une symptomatologie végétative évoquant l'engagement de la tige. Il est alors impossible de préciser si ces divers signes expriment une participation de l'hypothalamus ou du tronc cérébral ; le plus souvent les deux zones encéphaliques sont simultanément le siège d'un processus lésionnel ou fonctionnel en relation plus ou moins directe avec la caséose basale : *l'encéphalite végétative* au sens large du terme est réalisée. Il n'est pas douteux que de telles notions peuvent avoir une importance thérapeutique capitale. Si l'on arrive en effet à distinguer dans cette richesse séméiologique ce qui revient au processus diencephalique inflammatoire de ce qui reconnaît une origine mécanique, autrement dit tronculaire (voir tableau), on peut ainsi prévoir les chances d'efficacité de certaines actions chirurgicales : les processus mécaniques isolés seraient, comme nous le verrons plus loin, susceptibles de rétrocéder par l'ablation des formations pseudo-kystiques. En réalité, l'intérêt de cette incidence thérapeutique nous semble plus théorique que réel. Outre les difficultés d'ordre diagnostique auxquelles se heurtent les tentatives de distinction précitées, les interventions sur des zones voisines des centres vitaux restent soumises à des dangers que l'on ne doit pas méconnaître.

**

Le retentissement des déterminations encéphaliques sur l'évolution de la tuberculose méningée apparaît dès maintenant primordial. Qu'il s'agisse de la forme pure méningo-diencephalique ou des formes intri-

quées, les plus habituelles, l'arachnoïdite de base est, de façon quasi constante, à l'origine de la mort. Il importe évidemment de savoir si cette dernière est le fait d'un processus inflammatoire ou mécanique : l'intrication des deux mécanismes est cependant d'une telle fréquence qu'en règle générale il est difficile de conclure à ce sujet.

II. Les méningo-myélites

Rares avant la streptomycine, aujourd'hui fréquentes, tel est le bouleversement complet qu'apporte l'antibiotique dans le domaine des formes basses méningo-médullaires. Nous pensons qu'il convient non seulement d'envisager dans cet ensemble clinique les tuberculoses méningées associées à une myélite spécifique mais encore et surtout d'y englober les blocages spinaux.

De nombreux auteurs, aussi bien en France qu'à l'étranger, signalent la survenue de ces derniers au cours du traitement streptomycinique et l'interprètent diversement. C'est ainsi qu'on trouve une description des blocages dans les travaux de Bunn, aux Etats-Unis, de Marshall et ses collaborateurs, de Smith, Vollum et Cairns, de Cairns et Taylor entre autres, en Angleterre ; Dubois et Linz, en Belgique, Cocchi, de Sanctis Monaldi, en Italie, en font également état. En France, la plupart des articles consacrés à la méningite tuberculeuse traitée, mentionnent l'existence des blocages spinaux, mais la proportion en est nettement inférieure à celle que nous avons pu observer. Cela tient vraisemblablement à la définition adoptée : nous reviendrons du reste plus loin sur ce point. Quant à la myélite tuberculeuse, elle est exceptionnellement signalée. Quelques observations isolées se trouvent dans la littérature : mentionnons, entre autres, celle de Gaquière et Guérin basée uniquement sur des éléments cliniques.

Le domaine de la méningo-myélite tuberculeuse, contrairement à celui de la méningo-encéphalite est donc, actuellement encore, mal défriché. Etant donnée la constance anatomique des lésions médullaires au cours des examens pratiqués, nous envisagerons en un seul chapitre les formes cliniques de la *méningo-myélite* tuberculeuse, abandonnant la division classique en myélite et arachnoïdite spinale. Elle n'exprime en effet que des distinctions purement cliniques et ne tient pas compte de l'association pratiquement inévitable des deux ordres de lésions.

Deux grandes variétés de formes anatomo-cliniques revêtent, à des titres divers, une grande importance : les formes symptomatiques à cause de leur valeur diagnostique, les formes évolutives dont l'intérêt pathogénique est indiscutable ainsi que nous le verrons ultérieurement. A côté d'elles, il est indispensable de décrire des formes topographiques, dont l'étude évoque également certains problèmes d'ordre physiopathologique. Nous isolerons enfin les formes associées à une ostéoarthrite vertébrale.

1° Les formes symptomatiques.

Notre intention n'est pas de reprendre ici, ce qui exposerait à des redites inutiles, l'étude très complète de toutes les manifestations cliniques exprimant une atteinte méningo-médullaire. Il importe avant tout de savoir que cette dernière peut être, soit évidente ou du moins soupçonnée du vivant du malade, soit latente et alors dépistée seulement au cours d'un examen anatomo-radiologique.

1) *Les méningo-myélites évidentes* peuvent se manifester de deux manières :

a) par des signes cliniques myéloradiculaires sur lesquels nous avons suffisamment insisté pour n'avoir pas besoin d'y revenir. Notons cependant qu'à côté des manifestations isolées, essentiellement motrices ou sensitives, certains syndromes signent de façon plus précise la souffrance médullaire. Nous avons observé un seul cas de syndrome poliomyélitique, dont Cristau et Poumeau-Delille ont rapporté un autre exemple isolé. De même, le syndrome des fibres longues paraît extrêmement rare au cours de la tuberculose méningée : son origine est d'ailleurs discutée, attribuée par certains à la neuro-toxicité streptomycinique. Plus fréquent est le tableau clinique de *myélite transverse*, constaté dans un cas par Louria, dont nous avons observé 3 exemples certains. Voici d'ailleurs le résumé d'une de ces observations :

Observation 11.398 : Méningite tuberculeuse secondaire à une tuberculose pulmonaire excavée. Constataction dès le début de signes de myélite transverse avec blocage spinal complet. Aggravation progressive. Exitus après trois mois de traitement. Constataction nécropsique d'une méningo-myélite.

G... Georges, âgé de 17 ans, présente depuis un an une tuberculose pulmonaire excavée traitée par pneumothorax. Son expectoration est riche en B. K. Treize jours après une section de bride, le malade accuse des céphalées et un état nauséux. Une semaine plus tard, il nous est adressé dans un état d'obnubilation très marqué. On constate d'emblée une paraplégie flasque avec anesthésie superficielle à tous les modes de la moitié inférieure du corps et rétention d'urines. La ponction lombaire met en évidence un blocage manométrique d'ailleurs confirmé par la formule liquidienne lombaire : 42 gr d'albumine, 16 lymphocytes, 0 gr 20 de glucose. Le liquide, jaune, coagule en masse. Par contre le liquide sous-occipital est clair, renferme 22 lymphocytes et seulement 0 gr 25 d'albumine.

Le malade est soumis à un traitement mixte (3 gr de streptomycine par voie sous-occipitale durant 20 jours). Son psychisme redevient vite normal. Le tableau de myélite transverse s'aggrave au contraire : une escarre sacrée apparaît ainsi que des signes d'automatisme médullaire. Au deuxième mois, une myélographie lipiodolée affirme l'existence d'une arachnoïdite spinale diffuse avec blocage complet du lipiodol entre D2 et D10. L'escarre sacrée s'accroît, un état de confusion s'installe et le malade meurt après trois mois et demi de traitement.

Le contrôle nécropsique montre des méninges spinales épaissies, irrégulières, adhérant de toutes parts à la moelle dorsale dont le calibre est

également très irrégulier (voir fig. 27). A la coupe, la moelle apparaît entourée d'un tissu caséux. L'encéphale est normal.

L'examen histopathologique révèle à tous les niveaux une lepto-méningomyélite infiltrée diffuse, banale, avec infiltration prédominant sur les racines et les tuniques vasculaires. Les parois des vaisseaux pie-mériens sont très épaissies, fibrosées. A la périphérie de l'un d'eux on constate, sur la coupe passant par D10, une formation giganto-cellulaire. Au niveau de la moelle lombaire infiltration péri-épendymaire nette.

Cette observation ne met pas en évidence de lésion médullaire spécifique. Seule, la lepto-méninge présente une lésion de type folliculaire. Peut-être aurait-il fallu effectuer des coupes encore plus nombreuses. De toutes façons, le processus méningo-médullaire, cliniquement évident, est affirmé par les autres vérifications et a dominé ici toute l'évolution de la tuberculose méningée. Sedallian et ses collaborateurs font de la myélite transverse globale l'apanage des formes prolongées ou des rechutes. Notre cas infirme en partie cette façon de voir puisque l'atteinte spinale s'y est manifestée dès le début de la maladie.

b) Par des signes liquidien de blocage spinal que nous avons déjà énumérés et sur lesquels, après Smith, Vollum et Cairns, Marshall et ses collaborateurs, nous avons attiré l'attention, avec le Professeur Janbon et L. Bertrand. La constatation d'un syndrome de Froin dans le liquide lombaire et la dissemblance macroscopique et chimique entre ce dernier et le liquide cisternal sont les manifestations les plus péremptoires du syndrome liquidien de blocage. Nous devons rappeler que de tels signes peuvent exister isolément en dehors de toute traduction clinique. Il est donc logique de décrire *des formes liquidien*. Ces dernières, bien entendu, n'expriment pas l'existence d'une atteinte médullaire, mais seulement d'un trouble de la circulation rachidienne du L. C. R. par arachnoïdite. On ne peut donc parler ici de méningo-myélite, sauf dans les cas où le contrôle anatomique confirme l'atteinte parenchymateuse.

2) *Les méningo-myélites latentes* forment un deuxième groupe également important mais que nous isolons un peu artificiellement. En réalité nous devrions exiger pour donner à une atteinte méningo-médullaire la qualification de « latente » qu'elle soit décelable par le seul examen anatomique. Nous sortirions alors du domaine de la clinique et, d'ailleurs, nous avons rarement observé une telle éventualité : l'exploration radiologique n'avait pas été réalisée et ces cas n'ont évidemment aucune valeur. Par contre, le cadre des formes latentes s'étend considérablement si nous y incorporons les *formes radiologiques* dans lesquelles c'est la seule myélographie lipiodolée systématique qui permet de déceler une lésion arachnoïdienne. Une telle méthode nous a montré combien ces formes purement radiologiques étaient fréquentes et cependant il semble que très peu d'auteurs, pour ne pas dire aucun, se soient résolus à utiliser l'exploration lipiodolée au cours de la tuberculose méningée.

La latence de l'arachnoïdite n'implique pas qu'elle soit discrète. Il s'agit même parfois de blocage complet auquel peuvent s'ajouter, comme dans l'observation que voici, des lésions de myélite spécifique.

Observation 11.933 : Méningite tuberculeuse secondaire à une adénite cervicale. Syndrome méningé isolé. Découverte d'un blocage spinal au 40^e jour par myélographie lipiodolée. Le malade marche. Décès au 8^e mois par engagement occipital. Lepto-méningomyélite spécifique.

R... Manuel, âgé de 18 ans, présente au cours d'une adénite tuberculeuse cervicale un syndrome méningé fébrile dont la nature est démontrée par la découverte de B. K. dans le L. C. R. qui contient d'ailleurs 1 gr 40 d'albumine et 286 lymphocytes. Traitement classique par voie mixte (2 gr de streptomycine par voie générale et 0 gr 05 par voie lombaire jusqu'à un total de 15 injections). Au 40^e jour, le liquide lombaire renferme 6 gr d'albumine. Il est légèrement jaune ; le liquide sous-occipital contient 2 gr 50 d'albumine.

Malgré le peu de netteté du syndrome liquidien et l'absence de signes cliniques, nous pratiquons alors une **myélographie lipiodolée** : « par voie lombaire, la bille opaque s'arrête en D.9 après s'être égrainée le long du rachis dorso-lombaire. Le même égrainement se produit après injection sous-occipitale, le long du rachis cervical et en position verticale la bille se bloque en D.5. Il existe donc une arachnoïdite diffuse avec blocage complet entre D.5 et D.9. »

Au 2^e mois, l'état général du malade est excellent, il se lève, marche, augmente de poids. L'état de son L. C. R. lombaire est très amélioré et au 8^e mois il contient 0 gr 30 d'albumine et 50 éléments. Malheureusement le malade présente une hydrocéphalie de Cairns et meurt brutalement par engagement occipital quelques jours plus tard.

Le contrôle anatomique montre :

1) Une caséose basale bacillifère très étendue et un kyste arachnoïdien de la grosseur d'une cerise recouvrant les amygdales cérébelleuses sans doute responsable de l'engagement.

2) Une moelle macroscopiquement normale entourée de toutes parts d'une épaisse gaine arachnoïdienne fibro-caséuse renfermant des B. K. L'histopathologie confirme la nature caséuse de cette arachnoïdite, séparée de la moelle par une zone d'infiltration banale contenant cependant quelques cellules géantes. La moelle elle-même est le siège d'une infiltration lymphocytaire diffuse et dans la corne antérieure, au niveau de la coupe dorsale, on découvre un nodule histiocytaire typique (voir fig. 32).

Une telle observation démontre la latence clinique parfaite de la leptoméningo-myélite spécifique. Il est surprenant de voir des lésions de la corne antérieure ne s'accompagner d'aucun trouble moteur ou trophique. On peut parler aussi dans ce cas de latence liquidienne puisque la dissociation entre le L. C. R. lombaire et sous-occipital n'a été que passagère : le liquide lombaire contenait en effet 0 gr 30 d'albumine au 8^e mois alors que quelques jours plus tard, le contrôle nécropsique confirmait l'existence d'une épaisse gangue arachnoïdienne caséusée.

2° Les formes évolutives.

Elles ont un intérêt majeur dans les discussions d'ordre pathogénique puisque, dès l'apparition de la streptomycine, un certain nombre d'auteurs, en particulier Bunn, Cathala et Bastin, J. Decourt, attribuaient volontiers à l'antibiotique injecté localement une part importante dans la formation des blocages spinaux. Nous devons rappeler cependant que ceux-ci et les atteintes méningo-médullaires plus globales avaient été décrits bien avant la streptomycinothérapie (Vottero et Bonavia ; Harvier et Chabrun ; Hendtlass et Garre ; Patoir, Warembourg, Cornille et Christiaens ; Gluck et Garau ; Euzière, Vidal, Viallefont et Guibert, etc...). De ce fait, il convient de rapprocher la constatation de blocages spinaux chez quelques-uns de nos malades avant tout traitement. Ainsi se trouve amorcée une discussion sur l'origine de la méningo-myélite que nous reprendrons ultérieurement. Voici d'abord les faits qu'il est indispensable d'exposer dans un ordre chronologique.

1) *Selon leur date d'apparition*, les atteintes méningo-médullaires au cours de la tuberculose méningée peuvent se diviser en 3 groupes :

a) *Les méningo-myélites apparues d'emblée*, avant tout traitement streptomycinique, sont considérées comme rares par les auteurs du « Medical Research Council » (1948). En tenant compte des formes frustes, parfois monosymptomatiques, mais étant donnée leur ressemblance avec celles où une preuve anatomo-radiologique a pu être apportée, nous avons observé chez 17 malades des signes de méningo-myélite tuberculeuse dès le début de la maladie (fig. 65 et 65 bis). Par rapport à un total de 55 sujets ayant présenté des signes manifestes d'une telle atteinte ces 17 malades constituent donc une proportion de 31 %. Encore ne tenons-nous pas compte dans ce groupe des cas où l'atteinte méningo-médullaire soupçonnée dès le début n'a été qu'ultérieurement confirmée. Quoi qu'il en soit, voici deux observations qui prouvent la réalité de nos constatations :

Observation 12.137 : Méningite tuberculeuse secondaire. Blocage spinal objectivé d'emblée par la manométrie et l'exploration lipiodolée. Exitus au 10^e jour.

P... Marcel, âgé de 31 ans, est porteur d'un pyopneumothorax et de lésions tuberculeuses pulmonaires excavées quand il présente un syndrome méningé fébrile avec sciatalgies bilatérales et rétention d'urines. Son L. C. R. lombaire renferme 14 leucocytes et 2 gr d'albumine. Il s'écoule parcimonieusement, l'épreuve de compression des jugulaires n'augmente pas l'écoulement. Le liquide sous-occipital contient 0 gr 40 d'albumine. Le lendemain s'installe une paraplégie avec Babinski bilatéral. Le discolipiodol montre un blocage complet entre D.5 et D.10. Le malade meurt au 10^e jour du traitement.

Observation 11.093 : Méningite tuberculeuse post-pleurétique. Blocage spinal confirmé manométriquement constaté d'emblée. Exitus.

G... André, 27 ans, présente une méningite tuberculeuse consécutive à une pleurésie séro-fibrineuse, vue au 30^e jour environ de son évolution. Dès

l'entrée, existe une rétention d'urines. Le liquide lombaire renferme 76 lymphocytes, 30 gr d'albumine et coagule massivement. Le blocage manométrique est complet. Ce malade meurt 24 heures plus tard, sans avoir été traité. Nous n'avons pu réaliser chez lui de vérification nécropsique.

La haute portée théorique de ces faits et les conséquences qu'ils comportent ne peuvent échapper ; si les autres observations n'étaient calquées sur les précédentes, nous les citerions à la suite (voir obs. 11.641 p. 130).

b) *Les méningo-myélites précoces* sont également fréquentes puisque nous en avons observé 20 exemples. En réalité ce cadre, comme le précédent, pourrait nettement s'élargir. Nous ne tenons compte ici en effet que des atteintes méningo-médullaires apparues et dépistées avant la fin du 2^e mois de traitement (fig. 66 et 67). Certains cas pour lesquels la preuve radiologique a été faite après cette date, sont compris dans le groupe suivant. Les auteurs du « Medical Research Council » ont observé 5 blocages spinaux précoces sur un total de 30 cas. Notre proportion est donc sensiblement plus forte. Nous ne saurions mieux faire que de résumer très brièvement l'observation d'une de nos malades :

Observation 11.828 : Tuberculose méningée primitive. Hydrocéphalie constatée d'emblée. Blocage spinal précoce, confirmé par myélographie lipiodolée, avec paraparésie. Guérison au 10^e mois avec séquelles motrices.

P... Raymonde, 24 ans, présente une méningite tuberculeuse primitive au cours de laquelle une hydrocéphalie par blocage de la citerne optopédonculaire est détectée d'emblée. La malade reçoit 15 injections de 0 gr 10 de streptomycine intra-rachidienne (une par jour) et 2 gr par jour par voie générale. Au 38^e jour, un contrôle liquidien systématique montre un blocage manométrique avec dissociation des deux liquides (liquide lombaire : 7 gr d'albumine et 35 lymphocytes ; liquide sous-occipital : 0 gr 25 d'albumine et 26 lymphocytes). Cliniquement, on note une diminution de la force musculaire segmentaire des membres inférieurs et une incontinence sphinctérienne.

Lipiodol intra-rachidien par voie sous-occipitale : la bille se bloque au niveau de C.4-C.5 ; par voie lombaire, elle marque un temps d'arrêt au niveau de L.2 puis s'égrène tout le long du rachis dorsal.

Après 5 mois d'évolution, la paraplégie a évolué vers la spasmodicité. Le traitement par voie générale est poursuivi pendant 10 mois. A ce moment-là, la malade commence à marcher ; son liquide sous-occipital s'est normalisé. Nous la considérons alors comme apparemment guérie mais elle garde de graves séquelles méningo-médullaires.

c) *Les méningo-myélites tardives* sont celles qui apparaissent après la fin du 2^e mois ou qui, du moins, sont dépistées à cette époque quand elles sont restées jusqu'alors latentes. 18 de nos malades entrent dans ce groupe : chez 4 d'entre eux, la preuve de l'atteinte lepto-méningo-médullaire n'a pu être faite que par le contrôle histopathologique. Il est donc possible qu'elle se soit constituée de façon plus précoce, ce qui ramènerait à 25 % seulement la proportion des méningo-myélites tardives. Etienne Bernard et ses collaborateurs considèrent les blocages spinaux

tardifs comme les plus fréquents. Leur pronostic, à notre avis, n'est pas toujours mauvais sauf, bien entendu, du point de vue fonctionnel. Voici résumée, à titre d'exemple, l'observation d'une malade (1) chez qui les manifestations méningo-médullaires sont apparues au cours d'une rechute.

Observation 11.298 : Méningite tuberculeuse primitive. Guérison apparente avec surdité au 4^e mois. Rechute au 7^e mois avec blocage spinal objectivé par syndrome de Claude Bernard-Horner et myélographie. Guérison au 13^e mois.

Nina D..., âgée de 17 ans, est adressée à la Clinique des Maladies Infectieuses le 16 avril 1948 pour une méningite tuberculeuse récente d'apparence primitive. Son L. C. R. contient 2 gr 20 d'albumine et 125 lymphocytes. Le traitement streptomycinique est immédiatement entrepris par voie mixte (3 gr en injections musculaires par 24 heures et 0 gr 20 par voie lombaire tous les deux jours). En cours de traitement, s'installe une surdité bilatérale complète et une atrophie optique (la ventriculographie montre que cette dernière est indépendante de toute distension ventriculaire).

Après une apparence de guérison motivant l'arrêt du traitement en septembre, une rechute fébrile survient au mois de novembre 1948 qui nécessite la reprise du traitement par voies musculaire et arachnoïdienne. Le 10 février 1949 un blocage spinal est constaté au manomètre avec liquide lombaire jaune (albumine : 12 gr) et liquide sous-occipital clair (albumine : 1 gr). Ce blocage est objectivé le même jour par injection intra-rachidienne de lipiodol fluide : la bille injectée par voie lombaire se fragmente et chemine jusqu'en D.8-D.9, où elle est définitivement arrêtée ; par voie sous-occipitale la bille reste absolument bloquée au point d'injection, même en position verticale. Le blocage lipiodolé est donc complet entre C.2 et D.8 objectivant l'existence d'un feutrage arachnoïdien sur toute la hauteur du rachis cervico-dorsal. Cinq jours plus tard, l'arachnoïdite spinale latente se manifeste par une hémiplégie gauche flasque et proportionnelle avec signe de Babinski et par un syndrome de Claude Bernard-Horner complet du même côté. Les nerfs crâniens sont absolument indemnes. L'hémiplégie qui devait rapidement rétro-céder était donc bien de type spinal ; les manifestations oculo-sympathiques persistaient encore 20 jours après leur apparition, lorsque notre malade a quitté le service pour continuer chez elle le traitement. Actuellement, elle est apparemment guérie, 2 ans après le début de sa méningite. Nous n'avons pas eu la possibilité de la revoir pour vérifier si elle garde des séquelles d'atteinte méningo-médullaire.

Soulignons dès maintenant un point intéressant de cette observation : la localisation cervicale des manifestations est en effet assez rare au cours de la tuberculose méningée comme nous le verrons plus loin.

II) *Selon leur évolution ultérieure*, on peut aussi décrire les formes évolutives proprement dites qui n'ont jamais fait l'objet d'études très précises. La plupart des auteurs, et notamment Etienne Bernard, s'accor-

(1) Observation déjà publiée avec M. JANBON et L. BERTRAND : « Zona et syndrome de Claude BERNARD-HORNER symptomatiques d'arachnoïdite cervicale tuberculeuse ».

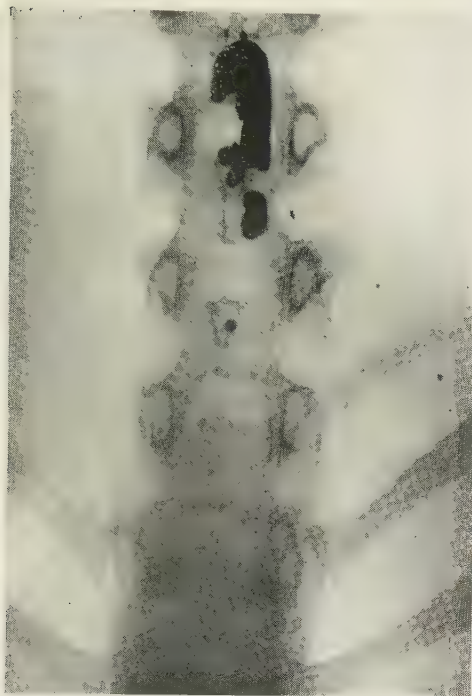


FIG. 65. — Arachnoïdite constatée d'emblée. Le lipiodol injecté par voie lombaire est bloqué entièrement entre L2 et L1. Sa limite est irrégulière. Une gouttelette seule passe plus haut et s'arrête face au corps de L1. Film pris le malade tête en bas.



FIG. 65 bis. — Même sujet que la figure précédente. Il s'agit ici de la bille lipiodolée injectée par voie haute. Blocage complet à limite inférieure déchiquetée au niveau de D2.



FIG. 66

FIG. 66. — Lipiodol sous-occipital (examen systématique au deuxième mois), égrènement cervical et blocage complet à hauteur de D2. Noter les bords irréguliers de la bille.



FIG. 67

FIG. 67. — Arachnoïde précoce. La bille lipiodolée injectée par voie lombaire a cheminé en bloc jusqu'au niveau du corps de L2. Elle y marque un temps d'arrêt. A noter encore ici l'aspect irrégulier de sa limite supérieure. Les deux cornes semblent amorcer la descente latérale du lipiodol. Film pris le malade tête en bas.

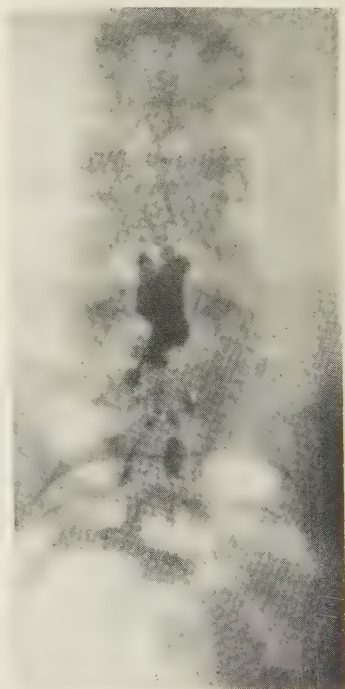


FIG. 68. — Lipiodol lombaire, en position debout. Défaut de remplissage du cul-de-sac dural avec fragmentation de la bille. Rétention d'urines depuis le début de la maladie (lipiodol pratiqué un mois et demi après).

FIG. 68

dent pour donner aux blocages spinaux un pronostic de haute gravité. Il est évident que beaucoup de nos malades qui ont présenté des signes d'atteinte méningo-médullaire sont morts actuellement. Cependant, il semble que certaines modalités évolutives de la méningo-myélite tuberculeuse restent encore insoupçonnées : nous voulons parler des *formes curables* ou qui, du moins, ne laissent subsister aucune séquelle clinique. Marshall et les auteurs du « Medical Research Council » ont constaté dans 4 cas la résolution spontanée du blocage spinal. En est-il de même de la myélite associée ? Nous ne pouvons à ce sujet faire que des suppositions étayées par le fait que les signes d'atteinte médullaire sont susceptibles parfois de disparaître. L'important, évidemment, serait de savoir si les lésions spécifiques de la moelle peuvent se cicatriser ou si les formes curables ont comme unique substratum anatomique une myélite infiltrative simple. De toutes façons, la curabilité clinique de la méningo-myélite, bien que rare, constitue une réalité. Nous l'avons constatée plusieurs fois. En voici un exemple :

Observation 11.386 : Méningite tuberculeuse primitive avec méningo-myélite initiale. Confirmation de celle-ci par myélographie lipiodolée 2 mois plus tard. Guérison clinique au 10^e mois.

U... Jean, 24 ans, présente dès le début d'une méningite tuberculeuse primitive des signes discrets de compression médullaire (signes de Rossolimo et de Mendel-Bechterew aux deux pieds). Deux mois plus tard, après 18 injections intra-rachidiennes (0 gr. 20 de streptomycine chacune) et une dose totale de 120 gr administrée par voie générale, le malade fait une paraplégie flasque avec rétention d'urines. Liquide lombaire : 30 gr d'albumine et 3 éléments, blocage manométrique. Liquide sous-occipital : 1 gr d'albumine et 56 éléments. Le lipiodol injecté par voie lombaire s'arrête en D.9 ; quelques gouttes seulement passent au-dessus ; par voie sous-occipitale, arrêt en D.1. La guérison clinique est cependant obtenue.

Cinq mois après l'interruption du traitement intra-rachidien, l'état général est excellent, la marche et la course sont normales. Il n'y a plus de troubles sphinctériens. Il persiste seulement un signe de Mendel et de Rossolimo aux deux pieds, tandis que l'on retrouve sur toute la hauteur du rachis les gouttelettes enkystées du lipiodol injecté 8 mois plus tôt.

Ce malade paraplégique au début de sa maladie a guéri complètement, du moins du point de vue clinique et son arachnoïdite a partiellement régressé.

Les formes curables posent un délicat problème de thérapeutique : en présence de signes de souffrance méningo-médullaire, doit-on ou non continuer le traitement streptomycinique intra-rachidien ? A cela, Cathala et Bastin, J. Decourt répondaient non en 1948. Depuis cette date, un certain revirement s'est effectué et l'action neuro-toxique de la streptomycine paraissant de moins en moins importante, tous les auteurs sont d'accord pour continuer le traitement local au-dessus du blocage. Le caractère souvent spécifique de l'arachnoïdite semble d'ailleurs leur donner raison. L'évolution vers la guérison de plusieurs formes pour lesquelles le traitement a été poursuivi confirme encore ce point de vue.

Du reste, comme nous le verrons plus loin, les accidents locaux dus à l'antibiotique ne ressemblent guère aux manifestations d'origine tuberculeuse.

À côté de ces formes curables, il est bien évident que beaucoup d'autres gardent un pronostic sombre. Chez 5 malades en particulier, l'apparition de signes méningo-myélitiques a été suivie d'une évolution rapidement fatale. Les formes tardives impliquent en effet une résistance des lésions anatomiques à la streptomycine. Peut-être même l'atteinte spinale est-elle le point de départ d'une évolution ascendante apparentée au syndrome de Landry. Nous n'avons jamais pu le vérifier.

Les formes stationnaires enfin sont sans doute très fréquentes surtout si on y incorpore les formes latentes qui ont tendance « à se prolonger sans signes d'amélioration » (Exbrayat). Les séquelles spinales sont parfois minimes, parfois au contraire, bien que plus rarement, très importantes. S'agit-il véritablement de séquelles, c'est-à-dire de processus inactivés ? Nous ne jouissons pas encore d'un recul suffisant pour le dire. Peut-être ces foyers bacillaires latents seront-ils dans l'avenir, chez les malades considérés à l'heure actuelle comme stabilisés, le point de départ d'un nouvel essaimage et d'une rechute.

3° Les formes topographiques.

Elles sont à envisager selon l'extension en hauteur et en largeur des lésions qui les conditionnent. Nous avons déjà décrit certaines d'entre elles (myélite transverse globale, poliomyélite) sur lesquelles nous ne reviendrons pas. De même, selon l'étendue en hauteur des lésions, nous avons parlé antérieurement, à propos de séméiologie radiologique, des blocages, des formes complètes et incomplètes : l'étude macroscopique des moelles prélevées à l'autopsie nous a permis enfin de vérifier dans 3 cas la prédominance des altérations arachnoïdiennes sur la face dorsale. Cet aspect signalé par Smith, Vollum et Cairns, par Exbrayat, est attribué par les premiers auteurs au décubitus prolongé des malades, permettant aux coulées de caséum de s'accumuler dans la partie postérieure de l'étui dural. Par contre, chez un malade dont la méningo-myélite ne s'accompagnait d'aucun déficit moteur et qui a marché jusqu'à la veille de sa mort, il n'existait aucune prédominance spatiale des lésions ; sa moelle était entourée de toutes parts d'un véritable fourreau de caséum (obs. 11.933).

Il est plus intéressant cliniquement d'envisager les formes selon la localisation en hauteur des lésions. Nous pouvons alors distinguer :

I) *Les formes diffuses* dont l'exploration lipidolée et les contrôles anatomiques étagés démontrent la grande fréquence. Il est évident cependant que leur traduction clinique se fait par des signes localisés, l'atteinte diffuse n'ayant pas partout la même intensité. Ces formes ne doivent pas être confondues avec les suivantes.

II) *Les formes segmentaires*, plus rares que les précédentes, mais

plus intéressantes aussi, car elles peuvent constituer l'unique lésion de la tuberculose méningée et posent le problème de l'irritation arachnoïdienne localisée consécutive aux traitements intra-rachidiens. Parmi elles, nous pouvons retenir :

a) *Les méningo-myélites cervicales*. Elles paraissent rares. Minet, Linquette et Graux en ont publié un cas avec pachy-méningite spécifique réalisant un syndrome d'Aran-Duchenne. Nous avons nous-même rapporté en 1949 avec M. Janbon et L. Bertrand deux cas semblables se traduisant respectivement par un syndrome de Claude Bernard-Horner (obs. 11.298) et par un zona cervico-brachial. Dans ces 2 cas, l'existence d'une arachnoïdite était affirmée par lipiodol-diagnostic. Ultérieurement, une autre de nos malades a présenté au cours d'une même atteinte lepto-méningée, un syndrome de Claude Bernard-Horner isolé. Voici un résumé de l'observation d'un de ces malades atteint de zona à topographie cervico-brachiale.

Observation 11.188 : Méningite tuberculeuse post-granulique. Evolution favorable durant 4 mois. A ce moment-là, apparition d'un syndrome d'H. I. C. Eruption zostérienne du membre supérieur gauche et du 2^e espace intercostal. Arachnoïdite cervicale affirmée par myélographie lipiodolée. Exitus au 3^e mois par engagement occipital probable.

S... André, âgé de 24 ans, est adressé le 1^{er} mars 1948 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour une miliaire tuberculeuse accompagnée d'épididymite apparue au décours d'un mal de Pott lombaire (L4-L5). Il s'agit d'une miliaire dont l'origine hématogène est affirmée par la présence de follicules tuberculeux dans un fragment de foie prélevé par ponction-biopsie. Ce malade est soumis au traitement streptomycinique par voie musculaire à la dose de 2 gr par jour, du 5 mars au 30 août 1948. A cette date la guérison paraît obtenue puisque l'image pulmonaire est nettoyée : le L. C. R. est normal et les lésions folliculaires du foie sont cicatrisées.

Le 21 septembre 1948, apparaît une méningite tuberculeuse secondaire pour laquelle le traitement streptomycinique est remis en œuvre immédiatement. A la voie musculaire (2 gr par 24 heures), on associe alors la voie rachidienne : 10 centigrammes sont injectés quotidiennement par voie lombaire du 28 septembre au 8 octobre. Par la suite, la seule voie générale est utilisée. Le 1^{er} février 1949, le L. C. R. tend à se normaliser, ne contenant plus que 0 gr. 55 d'albumine par litre et 5 éléments par mm³ ; par l'épreuve de Queckenstedt, la circulation du liquide paraît normale.

Le même jour, nous constatons l'apparition de vésicules zonateuses qui s'égrènent dans les territoires suivants : 2^e espace intercostal gauche, creux de l'aisselle, face antéro-interne de tout le membre supérieur gauche ; les dernières vésicules occupent la moitié interne de la paume de la main et les faces palmaire et dorsale des 4^e et 5^e doigts. La topographie de l'éruption est donc bien précise et occupe les territoires cutanés innervés par les racines C.8, D.1 et D.2. Le lendemain un transit rachidien lipiodolé est pratiqué. La bille opaque injectée par voie lombaire chemine normalement vers le haut jusqu'à l'espace D.1 - D.2. A ce niveau, elle oblique et se dirige vers le côté droit du canal rachidien. Elle se fragmente alors et son cheminement est nettement ralenti au niveau des 7^e, 6^e et 5^e vertèbres cervicales : au-dessus

de cette dernière vertèbre, la bille lipiodolée reprend son trajet médian à une vitesse normale. Cette exploration objective donc une arachnoïdite au contact des dernières vertèbres cervicales et de la première dorsale.

Quelques jours plus tard, après guérison du zona, le malade présente des signes d'engagement occipital. Il est emporté in extremis par sa famille.

b) *Les méningo-myélites dorsales* sont celles que l'on observe habituellement. Elles ne nous retiendront pas plus que les atteintes lombaires pures.

c) *Les méningo-myélites lombo-sacrées* peuvent se manifester par un syndrome du cône médullaire ou de la queue de cheval. On en retrouve du reste des exemples isolés dans la littérature (Harvier et Chabrun, 1935 ; Alajouanine et Thurel, 1945 ; Semsettin Yasatan, 1947). Très souvent cependant leur dépistage est difficile car leur expression clinique est très discrète ; elles restent en effet muettes du point de vue liquidien. Il est donc nécessaire de faire un myélographie lipiodolée. Le diagnostic radiologique lui-même est délicat : maintes fois, au cours de cet examen difficile chez des malades grabataires, on ne pense pas à commencer l'étude du transit en mettant le sujet debout. La bille lipiodolée s'échappe alors vers le haut et si elle rencontre un obstacle arachnoïdien incomplet, elle s'accroche sans qu'il soit possible de la ramener par la suite vers le cul-de-sac lombo-sacré. De cette façon ce dernier reste inexploré et le dépistage de lésions méningées n'est plus possible. Averti de cette cause d'erreur nous avons pu mettre en évidence deux cas d'arachnoïdite lombo-sacrée, il est probable que ce chiffre donne une idée imparfaite de la réalité. A titre d'exemple, nous exposons très brièvement l'observation d'une de ces deux malades.

Observation 12.150 : Méningite tuberculeuse post-abortum. Arachnoïdite lombo-sacrée avec rétention d'urines et sciatgies. Exitus au 2^e mois par méningo-encéphalite.

M... Josette, 20 ans, présente une méningite tuberculeuse associée à une granulie, au décours d'un avortement. La streptomycothérapie rend la conscience à la malade après une phase de coma. Dès son entrée une rétention d'urines et un blocage manométrique nous font suspecter une arachnoïdite spinale que la myélographie lipiodolée ne confirme pas ; c'est un mois plus tard, la rétention d'urines persistant accompagnée de sciatgies et d'un signe de Babinski bilatéral intermittent, que le discolipiodol pratiqué avec toute la rigueur de technique nécessaire montre un défaut de remplissage du cul-de-sac dural en position debout. La bille à partir de L. 2 se fragmente sur toute la hauteur du rachis lombaire et en regard des deux premières vertèbres sacrées.

Après deux mois d'évolution, la malade entre dans un état de somnolence qui peu à peu aboutit au coma complet. Elle meurt chez elle après sa sortie de l'hôpital.

L'autre observation est absolument superposable. Mis à part, l'égrainement du lipiodol au niveau du rachis lombo-sacré, il semble que le meilleur signe de cette forme topographique soit le défaut de remplis-

sage du cul-de-sac spinal inférieur. Nous le retrouvons chez nos deux malades (fig. 68).

4° Les formes associées.

Elles ont un grand intérêt pathogénique. Un seul fait mérite d'ailleurs d'être envisagé ici : la coexistence d'une méningo-myélite et d'un mal de Pott. Une telle association pose le problème du rôle de l'ostéo-arthrite dans la constitution des lésions spinales. C'est à dessein en effet que nous ne parlons pas de formes *secondaires* à l'ostéo-arthrite vertébrale car il est admis depuis longtemps que l'atteinte dure-mérienne alors constante ne peut diffuser à la lepto-méninge et à la moelle si ce n'est, exceptionnellement, par l'intermédiaire des racines (Sicard). Il était intéressant de connaître le mode d'invasion de la lepto-méninge dans la tuberculose méningée traitée consécutive au mal de Pott. Nous avons pu l'étudier dans 3 cas, dont un particulièrement instructif puisqu'il a été l'objet d'un contrôle anatomique. Envisageons d'abord les faits concernant ce malade :

Observation 11.647 : Méningite tuberculeuse chez un ancien pottique. Hydrocéphalie précoce. Blocage spinal apparu tardivement avec paraplégie. Arachnoïdite diffuse sus et sous-jacente. Mort par engorgement.

S... Bruno, 24 ans, présente une méningite tuberculeuse apparue douze ans après un mal de Pott dorsal (D. 4 - D. 5) qui a laissé une gibbosité considérable. Cette dernière oblige à injecter la streptomycine par voie cisternale et non par voie lombaire. Un mois après le début du traitement, bien qu'aucun signe clinique ou liquidien n'attire l'attention, le transit lipiodolé est vérifié : la bille marque seulement un temps d'arrêt face à l'ancienne lésion ; au même moment, nous mettons en évidence une importante hydrocéphalie communicante. Au 4^e mois, le malade se lève, marche, ayant l'apparence d'une guérison complète.

Un mois plus tard cependant, apparaît une rechute fébrile avec paraparésie spasmodique, Babinski et Rossolimo bilatéraux ; un état de subcoma s'installe ainsi qu'une paralysie faciale gauche périphérique. Le transit lipiodolé à nouveau vérifié montre un important égrènement sur toute la hauteur du rachis lombaire, au-dessous de la gibbosité ; une arachnoïdite cervicale moins dense, avec blocage en D. 10 est démontrée par l'injection cisternale de lipiodol. Le décès survient au 6^e mois. L'autopsie révèle une coudure de la moelle à angle droit par la gibbosité. A ce niveau, la dure-mère est fortement adhérente à un abcès froid tuberculeux (dont le pus renferme des B. K.) ; pour ne pas la déchirer, on est obligé de prélever en bloc le corps vertébral.

L'examen histopathologique montre : « au niveau de la dure-mère, sur la face externe, la présence d'un tissu caséifié ; la face interne est le siège d'une infiltration lymphocytaire discrète. La même infiltration beaucoup plus dense envahit la lepto-méninge et les racines sur lesquelles on ne voit pas cependant d'image de lésion folliculaire. Les vaisseaux congestionnés ont leur adventice également infiltrée. Il existe enfin un processus de myélite infiltrée diffuse mais modérée sur toute la hauteur de la moelle épinière, avec amas de lymphocytes péri-épindymaires ».

L'apparition des lésions méningo-médullaires semble avoir été tardive chez ce malade. On peut admettre en effet que le ralentissement du transit lipiodolé découvert au premier examen ne relève pas d'une arachnoïdite mais seulement d'un trouble mécanique dû à la gibbosité pottique et probablement à l'abcès froid contigu. Par contre, à ce moment-là, existait déjà une hydrocéphalie sans doute conditionnée par une caséose basale et il est logique de penser que l'atteinte spinale s'est réalisée à partir de cette dernière. Si elle avait été directement secondaire à la lésion osseuse, pourquoi n'aurait-elle pas existé dès le début ? Il est donc probable que le foyer pottique a provoqué l'apparition d'une tuberculose encéphalique et surtout basale par voie hémotogène ; la détermination méningo-myélitique ne s'est réalisée qu'indirectement. D'autre part, pourquoi aurait-elle été ainsi diffuse, sans prédominance au niveau de l'ostéo-arthrite ? Tout au plus la gibbosité et l'abcès froid ont-ils entraîné un ralentissement dans la descente rachidienne des coulées caséuses venues de la base et localisé ainsi électivement la tuberculisation spinale à la région lombaire.

Les mêmes remarques peuvent être faites à propos des deux autres cas dans lesquels le transit lipiodolé a décelé une arachnoïdite diffuse mais qui n'ont malheureusement pas fait l'objet d'un contrôle anatomique. Un fait est cependant à retenir : dans l'un, l'encéphalographie gazeuse n'a pu faire soupçonner l'existence d'une caséose basale ; chez l'autre malade, la caséose basale et l'hydrocéphalie consécutive n'ont été constatées que plusieurs mois après l'apparition des lésions spinales alors qu'elles n'existaient pas plus tôt. Il est donc difficile d'admettre dans ces deux cas un ensemencement spinal à partir de la base et, malgré la diffusion de l'arachnoïdite, on peut se demander si cette dernière n'a pas eu pour origine directe le foyer de Rich osseux déversant son contenu dans les espaces arachnoïdiens soit à travers les racines, soit par rupture dure-mérienne.

Il est impossible de tirer une conclusion précise de ces 3 cas ; dans l'un le mal de Pott a entraîné vraisemblablement une méningite par voie hémotogène ; dans les deux autres, un doute subsiste, mais il est possible que l'ostéo-arthrite ait joué le rôle de foyer de Rich. La méningo-diencéphalite apparue secondairement chez l'un de ces sujets s'explique toutefois difficilement par un ensemencement liquidien. Peut-être le mal de Pott entraîne-t-il des lésions méningées par un double mécanisme : par rupture dans l'espace arachnoïdien et par voie hémotogène. On ne peut alors qu'admettre l'action prédominante de cette dernière dans la constitution de la méningite apparue chez un pottique.

*
**

La méningo-myélite tuberculeuse apparaît donc fréquente et nettement individualisée. En réalité, elle existe rarement à l'état isolé, son association habituelle avec les déterminations hautes impose l'étude d'un troisième grand groupe de formes anatomo-cliniques.

III. Les méningo-névrites

Les deux aspects précédemment décrits peuvent certes exister à l'état pur. Il est beaucoup plus fréquent cependant d'observer une association lésionnelle encéphalo-médullaire. C'est ainsi que la méningo-myélite tuberculeuse n'était vraiment isolée que chez cinq malades. Par contre dans 50 cas, soit la moitié de notre statistique globale, une atteinte névritique diffuse a pu être soupçonnée sinon affirmée par une vérification anatomique. Si l'on compare ce chiffre au nombre d'observations dans lesquelles existait un processus encéphalique (85 cas), on voit donc que dans 60 % des cas, la méningo-encéphalite s'associe à la méningo-myélite tuberculeuse. De même dans les quelques autopsies de cobayes tuberculisés que nous avons pratiquées, nous avons constamment retrouvé cette association lésionnelle ; ce fait est à retenir bien que l'on puisse objecter ici la modalité particulière de l'inoculation.

Il est inutile cependant, malgré leur importance, d'insister très longuement sur ces formes intriquées, leurs manifestations ayant été déjà envisagées.

Depuis longtemps Eisenschütz et Schultze ont signalé la grande fréquence avec laquelle la méningite basale se complique de lésions spinales. Nous nous contenterons ici d'exposer objectivement les faits cliniques observés, sans prendre position, le mécanisme de cette association méritant en effet une étude approfondie que nous entreprendrons plus loin. Cliniquement, ce qui frappe surtout c'est la coexistence de l'atteinte méningo-médullaire et de l'hydrocéphalie dont nous avons déjà signalé la fréquence avec le professeur Janbon et L. Bertrand (59 % des cas d'arachnoïdite spinale). En regardant les faits de plus près on peut en réalité distinguer deux sortes d'associations :

1° *L'association d'une méningo-myélite et d'une atteinte des plexus choroïdes.* Nous l'avons constatée dans 11 cas ; en réalité, sur ces 11 malades, deux seulement ne présentaient pas une caséose basale. Il s'agit de deux sujets chez lesquels la lésion méningo-médullaire était nettement prédominante mais dont les plexus choroïdes étaient tout de même le siège d'une infiltration légère intéressant plusieurs franges. Cette coexistence pose le problème sur lequel nous reviendrons plus loin, de la tuberculisation des plexus à partir d'un foyer spinal. Il est encore possible d'envisager un ensemencement hémato-gène multipolaire, par exemple au cours de la granulie. Les plexus examinés provenant de sujets atteints de miliaire étaient cependant parfois indemnes.

2° *L'association de méningo-myélite et d'arachnoïdite fibro-caséuse de la base* est beaucoup plus fréquente puisque nous l'avons observée chez 40 malades. Vingt-cinq d'entre eux présentaient également une hydrocéphalie dont l'importance d'ailleurs paraît ici nettement contingente. L'expression de la cisternite est avant tout une symptomatologie d'emprunt due aux lésions des centres voisins qui l'accompagnent.

Une telle association se caractérise par la prédominance des manifestations méningo-encéphaliques sur les signes d'atteinte spinale. C'est alors évidemment que doit être envisagé le mécanisme de cette dernière atteinte. Il n'est pas douteux que, dans bien des cas, elle succède à la méningite basale et se constitue par voie liquidienne. La localisation des lésions spinales en certains points d'élection déterminés par des facteurs purement mécaniques plaide nettement en faveur de ce point de vue. Habituellement d'ailleurs l'atteinte basale, ou du moins l'hydrocéphalie de Cairns, qui permet de la soupçonner, précède de plusieurs semaines l'installation de la méningo-myélite. Il est exceptionnel que l'apparition des lésions se fasse dans l'ordre inverse : nous pensons l'avoir observé seulement deux fois. Dans quelques cas, également rares, les deux ordres de manifestations peuvent s'extérioriser simultanément ou de façon très rapprochée, comme dans l'observation suivante :

Observation 11.734 : Méningite tuberculeuse primitive. Hydrocéphalie de Cairns précoce. Dépistage presque simultané d'un blocage spinal. Evolution lente. Guérison.

L... Paulette, 15 ans, présente une tuberculose méningée d'apparence primitive, accompagnée dès le début d'une paralysie de la VI^e paire gauche et d'une parésie du membre supérieur homolatéral. L'examen ophtalmoscopique révèle un œdème papillaire bilatéral. Traitement classique institué au 7^e jour.

Dès le lendemain de l'entrée apparaît une hémiplegie gauche flasque avec signe de Babinski et une paralysie du VI^e droit. Le tracé E. E. G. est en faveur d'un processus méningo-cortical droit (ondes lentes localisées et oppositions de phase dans les dérivations centrales). Un état de coma s'installe.

Au 15^e jour, une encéphalographie gazeuse révèle l'existence d'une importante hydrocéphalie (de type Cairns) en même temps que l'examen des fonds d'yeux montre une stase papillaire. Cinq jours plus tard seulement, la ponction lombaire laisse s'écouler parcimonieusement un liquide jaune contenant 1 gr 50 d'albumine et 172 éléments. Le liquide sous-occipital est au contraire clair et contient 0 gr 25 d'albumine. L'épreuve de Queckenstedt confirme le blocage. Le coma disparaît au 30^e jour et une myélographie lipiodolée est alors réalisée. Elle montre un blocage complet en D. 10 et D. 12 avec arachnoïdite sus et sous-jacentes. Dès lors, l'évolution sera régulièrement favorable. Le tracé E. E. G. s'améliore, la conscience redevient normale. La malade guérit mais conserve comme séquelle une hémiplegie gauche spasmodique sans atteinte faciale pour laquelle une origine spinale peut être suspectée. Le traitement est actuellement arrêté depuis plus de 18 mois sans qu'aucune rechute ne se soit manifestée.

Dans ce cas, le blocage de la base a précédé de quelques jours seulement le blocage spinal. Peut-être ce délai de 5 jours a-t-il été suffisant pour que la caséose cisternale ait eu le temps de s'étendre jusqu'au cul-de-sac rachidien.

Nous pourrions multiplier les exemples de l'intrication lésionnelle encéphalo-médullaire. La méningo-corticate, la méningo-diencéphalite peuvent s'associer, au même titre que l'hydrocéphalie, au blocage spinal ou à la myélite. De même, cette dernière évolue toujours, lorsque

ses manifestations sont prédominantes, vers la souffrance bulbaire terminale. S'agit-il alors d'une extension haute du processus inflammatoire, d'un phénomène mécanique par « ancrage » de la moelle dans le canal rachidien ou de la conséquence de lésions associées ? Il est difficile de répondre à une telle question, et on peut même admettre une mise en jeu simultanée des trois facteurs.

Ainsi, il apparaît que dans de très rares éventualités le processus méningo-myélitique domine toute l'évolution de la maladie ; il faut alors se demander, à juste titre, si la détermination basse n'est pas primitive ou du moins antérieure à l'atteinte des centres supérieurs. Au contraire, dans l'immense majorité des cas, du moins chez l'homme, cette dernière atteinte peut être considérée comme primordiale ; il est donc logique de penser qu'elle entraîne un ensemencement bacillaire du cul-de-sac spinal.

De toutes façons, l'évolution des formes mixtes n'est pas forcément défavorable. Sur un total de 50 observations, nous comptons en effet 10 guérisons et 3 traitements en cours. Leur pronostic vital dépend essentiellement de la nature de la détermination encéphalique. Les séquelles médullaires sont évidemment fréquentes mais n'influent guère que sur le pronostic fonctionnel.

IV. Les méningites pures

Nous les envisagerons très brièvement, à cause de leur rareté et de leur pauvreté d'expression clinique. Il est d'autre part un fait qui mérite d'être souligné : c'est l'évolution favorable de ces formes au cours desquelles aucun des moyens d'investigation jusqu'ici utilisés ne peut mettre en évidence la participation névrxique sous-jacente. En procédant par élimination, nous ne découvrons dans notre statistique que 10 observations correspondant à cette définition. Elles sont donc exceptionnelles.

S'agit-il vraiment de tuberculoses méningées habituelles ou de manifestations spontanément curables ? Il nous est difficile de le dire. Cliniquement, ces formes ont un aspect tout à fait caractéristique. Le syndrome méningé fébrile du début disparaît très vite sous l'effet du traitement antibiotique. Le L.C.R. se normalise parallèlement bien que dans un délai plus long ; il n'en tuberculise pas moins le cobaye. Au cours de l'évolution, rien ne peut faire soupçonner une atteinte des centres nerveux ; il n'y a jamais de signe de blocage spinal. Aucune des manifestations susceptibles d'apparaître au cours de la phase évolutive ne peut être mise en évidence. Le fond d'œil, parfois siège d'un œdème initial discret, devient rapidement normal. L'E.E.G. ne révèle pas de perturbation. Dans certains cas nous avons même réalisé un contrôle ventriculographique qui n'a jamais montré d'anomalie.

De tels malades présentent donc au bout de quelques semaines, parfois même de quelques jours, l'apparence de la guérison. Ils sont réel-

lement guéris après plusieurs mois, la seule preuve de l'évolutivité de leur affection étant donnée par les anomalies du L.C.R. Le substratum anatomique des formes méningées est difficile à connaître ; nous avons eu cependant la possibilité de vérifier l'état des centres nerveux d'une malade ayant présenté une telle forme. Voici un exposé de son observation particulièrement démonstrative :

Observation 12.002 : Méningite tuberculeuse bactériologiquement confirmée, apparue au cours d'une granulie. Pneumothorax thérapeutique pour hémoptysie. Décès au 5^e mois par suffocation. Intégrité anatomique des centres nerveux.

G... Marthe, 24 ans, présente en mars 1949 une miliaire pulmonaire tuberculeuse apparue au décours d'une hémoptysie secondaire à une caverne axillaire et traitée par streptomycine. Un mois plus tard, la fièvre se rallume accompagnée d'un syndrome méningé. Le L. C. R. contient alors 0 gr 90 d'albumine, 7 gr 20 de chlorures, et 81 lymphocytes. Les B. K. sont découverts après mise en culture du liquide sur milieu de Lowenstein. Fonds d'yeux normaux.

La streptomycine est administrée à la dose de 2 grs par jour par voie générale et de 0 gr 10 par voie rachidienne. L'E. E. G. est normal. L'encéphalographie gazeuse montre un parfait remplissage de tous les lacs arachnoïdiens sans hydrocéphalie. Le L. C. R. se normalise très lentement.

Au 5^e mois, la malade présente une hémoptysie importante avec reprise fébrile. Un pneumothorax thérapeutique est alors institué. Les jours suivants, les images miliaires reparaissent ; l'état local s'aggrave en même temps que surviennent une dyspnée et une cyanose de plus en plus importantes. Il s'agit d'un pneumothorax suffocant qui entraîne la mort au bout de 5 jours.

L'autopsie ne montre que de discrètes lésions : la moelle et ses méninges sont normales ; la région cisternale est le siège d'une discrète arachnoïdite exsudative ; les plexus choroïdes sont normaux. Il n'y a aucune altération névraque.

Nous devons à la survenue d'une complication locale (pneumothorax suffocant) la vérification nécropsique de cette observation qui s'apparente peut-être à celle récemment publiée par E. Bernard, Bouvrain, Mlle Lotte et Renault qui concerne une malade décédée accidentellement après guérison d'une tuberculose méningée et dont les centres nerveux étaient normaux.

Les autres observations de méningites pures ont eu une évolution favorable ; en voici un exemple.

Observation 12.205 : Méningite tuberculeuse de l'adulte secondaire à une adénite cervicale tuberculeuse. Evolution sans complication vers la normalisation du L. C. R. au bout de 4 mois.

C... Denis, 51 ans, présente depuis sept ans une adénopathie cervicale tuberculeuse quand il nous est adressé pour un syndrome méningé fébrile. Son L. C. R. renferme 0 gr 60 d'albumine et 240 lymphocytes ; **il tuberculise le cobaye**. Les fonds d'yeux sont normaux ; l'encéphalographie gazeuse ne décèle aucune modification ventriculaire. L'évolution du syndrome méningé se fait très rapidement vers la guérison et au 4^e mois le L. C. R. ne contient plus que

0 gr 40 d'albumine et 6 lymphocytes. L'état général est tellement bon que nous renvoyons le malade chez lui ; il y poursuit son traitement pendant 3 mois encore. Sa guérison complète se maintient actuellement depuis plus d'un an.

On peut donc dire que dans de tels cas l'atteinte leptoméningée est pratiquement isolée. L'absence de lésions névraxiques explique sans doute l'évolution favorable de ces formes méningées pures, mais pose comme nous l'avons laissé prévoir le problème de leur assimilation aux formes communes. Nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

Conclusions

Les aspects anatomo-cliniques de la tuberculose méningée sont extrêmement variés. La place prépondérante réservée aux déterminations nettement localisées, méningo-encéphaliques et méningo-médullaires, n'exprime pas une réalité. Les formes intriquées et surtout les formes diffuses, méningo-névrauxiques, constituent les aspects les plus couramment observés. C'est dans un but de schématisation didactique que nous avons mis leur étude au second plan.

Nous avons évoqué l'existence d'un certain nombre de problèmes pathogéniques dont la résolution ne sera pas toujours facile. Il est cependant indispensable de les envisager simultanément avant d'aborder les conclusions thérapeutiques. C'est donc à eux que nous allons consacrer la troisième partie de notre travail.

TROISIÈME PARTIE

**LES PROBLÈMES PHYSIO-PATHOLOGIQUE
ET PATHOGÉNIQUE**

Le traitement de la tuberculose méningée par la streptomycine comporte sans doute à son actif des guérisons jadis inespérées ; il n'empêche malheureusement pas une évolution fatale, précoce ou différée, dans un trop grand nombre de cas. Cette constatation impose l'interprétation des échecs et des succès de la thérapeutique : il semble que la streptomycino-résistance échappe en grande partie au domaine bactériologique et qu'il faille chercher ses causes dans les aspects anatomiques de la maladie. Notre connaissance de ces derniers croît de jour en jour : il est donc nécessaire de comprendre d'abord le trait d'union qui existe entre les diverses déterminations anatomiques.

La nature intime des lésions est encore discutée par certains : maladie des antibiotiques, la tuberculose méningée chronique est-elle l'œuvre du bacille de Koch, le résultat d'une irritation médicamenteuse, névraque et surtout médullaire, ou relève-t-elle enfin de l'intrication des deux mécanismes bacillaire et toxique agissant sur le parenchyme nerveux et ses enveloppes ? Tel est le deuxième aspect du problème pathogénique auquel nous essaierons de trouver une solution.

Sur le plan plus général de la tuberculose méningée classique, l'évolution artificiellement prolongée peut dans une certaine mesure apporter une contribution au problème du mécanisme de constitution des lésions. En vérité, dans ce domaine-là, nous sommes encore réduits à des hypothèses ; cet état de fait est d'ailleurs regrettable car une meilleure connaissance pathogénique entraînerait peut-être une action thérapeutique plus efficace.

Ainsi donc, avant d'interpréter sur des bases sûres les résultats de la streptomycinothérapie, puisque tel est le but essentiel de toute étude consacrée à la tuberculose méningée, nous nous attacherons, à l'aide de notions cliniques, expérimentales et surtout anatomiques, à résoudre les trois aspects du problème pathogénique que nous venons d'évoquer.

CHAPITRE I

LA PLACE DES DIVERSES DÉTERMINATIONS ANATOMIQUES DANS LE CYCLE DE LA TUBERCULOSE MÉNINGÉE

I. Les déterminations majeures

Quatre ordres de lésions paraissent avoir une fréquence et une importance toutes particulières : l'atteinte des plexus choroïdes, l'hydrocéphalie, l'arachnoïdite basale et l'atteinte diencéphalique qu'elle entraîne, la méningo-myélite enfin. A côté de ces déterminations majeures, prennent place des lésions secondaires et en particulier celles de la VIII^e paire et du nerf optique ou du moins de leurs enveloppes méningées. Nous faisons abstraction de la rare méningo-corticite, d'évolution toujours favorable et qui, manifestement, n'a pas de rôle prépondérant dans le cycle de la tuberculose des centres nerveux. De toutes ces déterminations, l'hydrocéphalie seule est constamment une lésion secondaire sous la dépendance d'une ou de plusieurs autres localisations tuberculeuses.

Dans cette étude, nous devons nous baser avant tout sur des constatations anatomiques ; il est pratiquement impossible de classer les observations qui n'ont pas fait l'objet d'un contrôle nécropsique. Rappelons donc successivement et brièvement les caractéristiques des principales déterminations en les confrontant entre elles :

1° *Les plexus choroïdes* présentaient des altérations dans 22 cas sur 25. Parmi eux, il s'agissait 6 fois d'une tuberculisation véritablement massive avec caséification, lésions folliculaires et rupture totale de l'épithélium. De telles lésions étaient associées chez trois malades à une hydrocéphalie et à une arachnoïdite caséuse de la base, chez un quatrième à des lésions basales frustes sans hydrocéphalie ; dans

les derniers cas l'atteinte choroïdienne s'accompagnait seulement d'une distension ventriculaire.

2° *L'arachnoïdite de base* existait dans 25 cas, ceux-ci peuvent se répartir de la façon suivante si l'on enlève les 3 cas accompagnés d'une tuberculose choroïdienne massive : 15 fois nous avons constaté la co-existence d'une arachnoïdite de base, d'hydrocéphalie et d'infiltration légère ou localisée des franges plexuelles ; 2 fois l'arachnoïdite de base s'associait simplement à une hydrocéphalie ; dans 5 cas, la distension ventriculaire manquait mais les plexus choroïdes étaient le siège d'une infiltration banale et parfois de lésions folliculaires localisées ; une seule fois, enfin, l'arachnoïdite de base était absolument isolée.

3° *Les lésions de méningo-myélite*, nous l'avons déjà signalé, ont été découvertes 20 fois, c'est-à-dire dans 100 % des cas puisque nous avons vérifié la moelle de 20 sujets. Plusieurs des malades cités ci-dessus avaient des lésions médullaires banales dont nous n'avons pas fait état. Par contre dans 2 cas caractérisés cliniquement par une myélite transverse globale et présentant une atteinte méningo-médullaire spécifique nous n'avons constaté ni hydrocéphalie ni arachnoïdite de base. Seuls, les plexus choroïdes de ces deux malades étaient le siège d'une infiltration banale localisée.

Il semble donc assez facile de rassembler ces données anatomiques éparses et d'en déduire des notions assez précises quant à la succession des lésions dans la tuberculose méningée. Celle-ci, selon toute vraisemblance, se fait le plus souvent « en cascade » mais dans un ordre variable.

*
**

Il n'est peut-être pas inutile pour faciliter la compréhension de cette succession de faits anatomiques de rappeler très brièvement *quelques éléments anatomo-physiologiques concernant la circulation du L.C.R.* Ce dernier, secrété par les plexus choroïdes et peut-être par le revêtement épendymaire des ventricules latéraux, parcourt les 4 cavités encéphaliques et gagne par les trous de Luschka et de Magendie la grande citerne cérébelleuse. A partir de là, trois voies s'offrent à lui : deux principales et une secondaire. Des deux voies principales, l'une antérieure le conduit à travers les citernes ponto-cérébelleuses, pontiques, opto-pédonculaire et opto-chiasmatique vers les vallées sylviennes et les aires de résorption corticales ; l'autre, postérieure, contourne le cervelet d'avant en arrière, gagne le lac cérébelleux supérieur et la citerne ambiante et communique de là avec la précédente. Cette communication qui unit par l'intermédiaire des canaux péri-pédonculaires la citerne ambiante et la citerne opto-pédonculaire se fait à travers un défilé duremérien très étroit : le foramen de Pacchioni.

La voie secondaire n'est autre que le « cul-de-sac » spinal, branché tel une dérivation accessoire sur la fosse cérébelleuse, elle n'intervient donc pas directement dans la circulation encéphalique et son

blocage ne peut entraîner ni défaut de résorption ni, par conséquent, de distension ventriculaire. Il convient en outre de préciser que l'étape basale des deux voies principales, succession de défilés et de citernes, est une zone où la circulation se ralentit considérablement. Le L.C.R. s'y étale comme une véritable « eau dormante ». Une dernière notion mérite enfin d'être signalée : la possibilité, accordée par Rich et Mac Cordock aux bacilles de Koch, de circuler à travers la nappe liquidienne à contre-courant et en particulier de la base jusqu'aux plexus.

Après ce bref rappel, il est aisé de concevoir que deux variétés d'hydrocéphalies peuvent se constituer :

— les hydrocéphalies par hypersécrétion encore appelées *librement* communicantes ;

— les hydrocéphalies par défaut de résorption encore trop souvent appelées bloquées ; en effet, ces dernières sont de deux types et comprennent : d'une part, les hydrocéphalies où le blocage siège sur la voie principale du L.C.R., c'est-à-dire à la base, qui correspondent aux hydrocéphalies communicantes (*syndromes de Cairns*) ainsi dénommées car elles ne comportent pas d'obstacle entre les ventricules et le carrefour de la fosse postérieure ; d'autre part, les hydrocéphalies dites bloquées par obstacles séparant les cavités ventriculaires de la grande citerne cérébelleuse. Le plus souvent d'ailleurs, comme nous allons le voir, la distension ventriculaire relève d'un mécanisme mixte associant hypersécrétion et défaut de résorption.

**

En transposant ces quelques notions *sur le plan de la méningite tuberculeuse*, et d'après les résultats de nos confrontations anatomiques, nous pouvons concevoir aisément le déroulement des faits dans les diverses observations.

1° *Prépondérance de la tuberculose choroïdienne.*

Bien que rare cette dernière existe, confirmant l'opinion de Loeper. Si nous observons les faits de plus près nous voyons que deux éventualités peuvent être distinguées :

a) Trois malades présentent en même temps une arachnoïdite caséuse de la base et une hydrocéphalie. Or la distension ventriculaire a été constatée chez l'un d'eux (obs. 11.847) par encéphalographie gazeuse dès le début de la maladie : il s'agissait alors manifestement d'une hydrocéphalie librement communicante qui s'est secondairement transformée en syndrome de Cairns. Il est donc logique d'admettre dans ces trois cas superposables l'enchaînement suivant des lésions : dans un premier temps, la tuberculose choroïdienne se constitue et peut entraîner une hydrocéphalie par hypersécrétion. Par la suite, à travers leur épithélium rompu, les plexus déchargent dans les ventricules, des B. K. qui stagnent dans les citernes basales, y colonisent et créent des

lésions arachnoïdiennes aboutissant à un blocage de la circulation du L. C. R. C'est alors qu'intervient le défaut de résorption et l'hydrocéphalie, d'abord librement communicante, devient une hydrocéphalie de Cairns et reconnaît un mécanisme mixte d'hypersécrétion et d'hyporésorption. Accessoirement, dans un cas, les bacilles ont atteint la voie de dérivation spinale et à la faveur d'une gibbosité pottique ont créé des lésions de méningo-myélite. Il est très simple de schématiser le déroulement de ces déterminations successives.

b) Trois autres malades par contre ne présentent pas de caséose basale : chez l'un d'eux l'atteinte cisternale se réduit à un voile arachnoïdien hémorragique. On peut admettre dans le premier cas que l'évolution particulièrement rapide (15 jours) n'a pas laissé le temps aux lésions basales de se constituer ; l'hypertension intra-cranienne stigmatisée à l'autopsie par un œdème cérébral implique l'existence d'une hypersécrétion plexuelle. Dans les autres cas, l'évolution a été moins rapide et il nous est difficile de pousser plus avant l'interprétation de la carence lésionnelle.

2° Prépondérance de l'arachnoïdite fibro-caséuse de base.

Dans 21 cas, les lésions prédominantes siègent à la base et sont constituées par une *arachnoïdite fibro-caséuse* comblant véritablement les citernes de la voie principale. Il est à noter que cette arachnoïdite s'accompagne de lésions vasculaires importantes, mais nous ne voulons pas amorcer ici des discussions d'ordre pathogénique et nous nous contenterons d'enregistrer le fait. Peu importe du reste, pour l'explication que nous voulons entreprendre, l'origine des lésions tuberculeuses de la lepto-méninge basale. Ici encore, nous devons distinguer plusieurs éventualités :

a) Chez trois malades, les plexus choroïdes sont normaux. Deux d'entre eux, présentent une hydrocéphalie de type Cairns ; le troisième n'a pas de distension ventriculaire. On peut en conclure que la caséose basale isolée est capable d'entraîner cette dernière ; pourquoi ne le fait-elle pas constamment ? Il nous est impossible de préciser en l'absence de contrôle radiologique antérieur si le blocage cisternal était complet ou incomplet.

b) Les 18 autres cas, sont caractérisés, nous l'avons vu, par l'association de lésions basales et de lésions choroïdiennes. Ce qui distingue ces dernières des lésions plus haut décrites, c'est leur manque de diffusion : infiltration banale et lésions folliculaires sont toujours localisées à une ou plusieurs franges ; pour cette raison de telles altérations choroïdiennes nous paraissent secondaires. Peut-être dépendent-elles de l'arachnoïdite de base ? Elles se constitueraient alors grâce à une « remontée » des bacilles à contre-courant (Rich et Mac Cordock), Peut-être encore se forment-elles à partir d'un embol bacillaire minime contemporain de l'atteinte cisternale ? Quoi qu'il en soit, parmi ces 18 malades, quatorze ont des ventricules dilatés. A l'inverse de ce qui

se passe dans la tuberculose choroïdienne massive, ces hydrocéphalies dépendent avant tout du blocage de la voie principale. Secondairement, et de façon accessoire, une hypersécrétion plexuelle discrète peut ajouter ses effets à ceux du défaut de résorption. Que penser des quatre malades dont les ventricules sont normaux ? Doit-on faire intervenir la rapidité de l'évolution qui ne laisserait pas le temps à l'hydrocéphalie de se constituer ? Nous ne le pensons pas, car, chez deux d'entre eux la mort a été retardée. Comme pour le cas précédent, on doit admettre sans doute un blocage incomplet de la circulation basale permettant une résorption suffisante du L. C. R.

De l'étude de ces 21 cas, nous pouvons retenir encore deux éléments :

— le diencéphale est fréquemment lésé au contact du magma caséux arachnoïdien et nous avons vu de quelle façon cette souffrance des centres vitaux peut être mise en évidence ;

— une détermination méningo-médullaire peut souvent s'associer à la détermination basale. On doit alors admettre logiquement à son origine un ensemencement par voie liquidienne, comme dans les cas de tuberculose choroïdienne massive : les bacilles pénétrant dans les vaisseaux des méninges spinales passeraient alors de là dans le parenchyme médullaire.

3° *Prépondérance de la tuberculose méningo-myélique.*

Dans deux cas enfin, nous trouvons seulement deux déterminations : l'une, de toute évidence prédominante, est la *méningo-myélite* ; l'autre, beaucoup plus fruste est, comme précédemment, une infiltration discrète de quelques franges plexuelles. La lepto-méninge basale et les ventricules cérébraux sont normaux. Il est alors impossible d'admettre une dissémination des lésions au cul-de-sac spinal par voie liquidienne à partir des plexus choroïdes. Ceux-ci sont trop légèrement infiltrés pour pouvoir conditionner une atteinte méningo-médullaire aussi massive, cette dernière paraît être manifestement la lésion primaire. L'infiltration plexuelle est-elle sous sa dépendance ou provient-elle d'un embol bacillaire autonome ? Selon la première hypothèse, les B. K. auraient colonisé sur la méninge spinale, entraînant une myélite de contact d'abord, plus diffuse ensuite. De là, et à contre-courant, ils auraient gagné les plexus choroïdes. On peut alors se demander pourquoi ceux-ci ont été « tuberculisés » de façon isolée, la lepto-méninge basale restant indemne. Il est facile de répondre que les plexus offrent au L.C.R. bacillifère une surface de contact beaucoup plus vaste et par conséquent d'autant plus sensible à l'infestation. Quant à l'hypothèse de l'atteinte choroïdienne par un embol autonome, peut-être contemporain de la tuberculisation spinale, elle évoque évidemment le problème de l'origine de la tuberculose méningée dont nous réservons encore l'étude.

Il reste à interpréter la souffrance du tronc cérébral. Qu'elle soit l'expression d'un processus lésionnel parenchymateux ou la conséquence

d'une compression mécanique au cours d'une H. I. C. décompensée, elle reste un phénomène contingent. Dans le premier cas en effet, elle est sous la dépendance d'une arachnoïdite périlbulbaire prolongeant elle-même l'arachnoïdite cisternale. Dans le deuxième cas, elle a pour cause une arachnoïdite kystique de la fosse postérieure ou de façon plus générale l'hydrocéphalie. De toutes façons, ou bien elle a la même signification que la diencéphalite ou bien elle n'exprime qu'un trouble de la circulation encéphalique et ne peut jamais être considérée comme une détermination primaire.

**

Ainsi donc, des trois grandes déterminations anatomiques que nous avons prises comme base de départ, chacune peut, avec une fréquence évidemment variable, constituer la lésion apparemment primaire de la tuberculose méningée. Cette lésion primaire, dans la plupart des cas, entraîne une véritable cascade de déterminations secondaires dont certaines majeures viennent d'être envisagées. Parmi les autres que nous appelons par opposition mineures, seules les déterminations méningo-optiques méritent de retenir un instant notre attention.

II. Les déterminations mineures

Les aspects du fond de l'œil nous ont déjà fait entrevoir par leur caractère éminemment variable des difficultés d'interprétation. Ici encore, pour aborder le problème physiopathologique, nous aurons recours aux confrontations anatomo-cliniques si riches en enseignements.

Les *modifications papillaires* sont, nous l'avons vu, de deux types : d'une part l'*œdème ou la stase* traduisant soit un processus de nature inflammatoire, soit une perturbation mécanique dans la circulation encéphalique, et d'autre part les *pâleurs papillaires*. Parmi les *pâleurs*, les unes sont post-névritiques, les autres primitives et nous avons vu qu'elles correspondent alors à une atteinte de la gaine méningée du nerf optique sur tout son trajet et en particulier à l'intérieur du canalicule.

Un troisième aspect doit s'ajouter aux deux précédents, bien que ce fait puisse paraître paradoxal : l'*aspect normal* des fonds d'yeux au cours de la tuberculose méningée. C'est sa fréquence qui, précisément, impose quelques explications. Envisageons d'abord les faits, sans tenir compte des pâleurs papillaires qui, elles, ne prêtent pas à discussion, leur substratum lésionnel étant actuellement précisé. Nous avons observé :

1° Dans 32 cas des fonds d'yeux normaux. Parmi ces malades :

— treize avaient des ventricules cérébraux normaux et ne présentaient du reste aucun signe pouvant faire penser à une participation encéphalique ;

— seize présentaient une hydrocéphalie de type Cairns avec blocage des citernes basales, sans doute par arachnoïdite ; cette dernière a été d'ailleurs découverte dans cinq contrôles nécropsiques ;

— trois derniers malades enfin n'ont pas été soumis à une exploration ventriculaire.

2° Dans 25 cas, nous avons mis en évidence un œdème papillaire bilatéral ; parmi eux :

— onze fois existait un syndrome de Cairns avec caséole basale ;

— treize fois les ventricules étaient de dimensions normales ; le L.C.R. y était cependant à plusieurs reprises sous pression élevée ;

— une fois seulement existait une hydrocéphalie librement communicante.

3° Dans 14 cas enfin, une stase papillaire a pu être constatée ; elle s'accompagnait :

— chez onze malades d'une hydrocéphalie de type Cairns avec caséole cisternale ;

— chez une malade d'hydrocéphalie bloquée ;

— deux fois les ventricules cérébraux n'étaient pas dilatés.

L'explication de ces faits est alors grandement facilitée :

— les 13 premiers cas avec fonds d'yeux normaux ne présentaient aucune manifestation méningo-encéphalique : aucune cause mécanique ou inflammatoire n'était donc susceptible de modifier l'aspect de leurs papilles ;

— chez 38 malades, une hydrocéphalie de Cairns a pu être affirmée ou du moins fortement suspectée : il est aisé de concevoir qu'elle a provoqué soit un œdème, soit une stase d'origine mécanique par hyperpression dans 22 cas. Que penser par contre, des 16 fonds d'yeux normaux ? Il est probable comme le supposait Dupuy-Dutemps que dans ces cas une symphyse tri-méningée au niveau de la gaine optique a empêché l'hyperpression de la circulation encéphalique d'être transmise aux espaces arachnoïdiens intra-orbitaires ; la papille est alors restée « muette ». Peut-être aussi la caséose arachnoïdienne en se prolongeant jusque dans le canicule optique a-t-elle obstrué complètement ce dernier et entraîné un résultat identique ;

— l'œdème de l'hydrocéphalie librement communicante et la stase découverte au cours d'une hydrocéphalie bloquée résultent également d'une hyperpression encéphalique ;

— enfin, restent les 15 cas d'œdème et de stase auxquels ne s'associait pas de distension ventriculaire. Dépendent-ils d'une hyperpression initiale qui n'a pas encore eu le temps de retentir sur les cavités épendymaires ou sont-ils d'origine inflammatoire ? Nous ne pouvons le préciser ; peut-être même les deux facteurs s'intriquent-ils ici pour déterminer les modifications papillaires.

De cette confrontation anatomo-clinique, deux faits peuvent être retenus : ce sont d'une part le caractère facultatif et trompeur des modifications des fonds d'yeux sur lequel nous avons déjà attiré l'attention ; d'autre part et surtout la fréquence de l'extension antérieure de l'arachnoïdite de base qui semble véritablement « émettre des pseudopodes » dans toutes les directions et en particulier vers les canalicules optiques. L'arachnoïdite canaliculaire et orbitaire n'est donc qu'un prolongement de l'atteinte cisternale et en ce sens une détermination mineure de la tuberculose méningée. D'elle dépendent les modifications papillaires ou les aspects ophtalmoscopiques paradoxalement normaux : qu'elle soit obstructive au niveau du canalicule optique, elle empêche l'hypertension intra-cranienne de s'extérioriser par le « hublot rétinien » ; qu'elle s'accompagne d'atteinte vasculaire, comme le pensent Bonnet et Bonnamour, elle réalise des pâleurs papillaires avec cécité ; elle existe même vraisemblablement si l'œdème ou la stase apparaissent mais alors sa densité moindre ne lui confère plus de caractère obstructif.

CHAPITRE II

LA NATURE DES LÉSIONS ET DES ASPECTS NOUVEAUX

Les lésions observées au cours de la tuberculose méningée traitée ont fait envisager, surtout au début de l'ère des antibiotiques, le problème de leur nature : il est évident que dans un certain nombre de cas on voit apparaître des aspects autrefois ignorés ou d'une extrême rareté. Pour la plupart d'entre eux, l'accord semble être réalisé et c'est à la tuberculose elle-même que l'on attribue les déterminations anatomiques. Cependant, dans quelques domaines encore, la discussion reste ouverte. Nous voulons parler surtout des manifestations spinales et cochléovestibulaires. Plutôt que d'envisager pour chaque manifestation séparément le rôle respectif que l'on peut attribuer à la streptomycine ou au bacille de Koch, nous préférons grouper dans deux études parallèles les arguments qui plaident en faveur de ces deux processus : toxique et microbien. Il sera ainsi plus facile de faire la part de chacun d'eux, du moins pour les éléments les plus discutés.

I. Rôle de la streptomycine

Avant d'envisager les arguments qui permettent de le défendre, nous devons d'abord faire en quelque sorte le point et voir de quelles manifestations la streptomycine a été rendue responsable.

I. — LA RESPONSABILITÉ DE SA NEUROTOXICITÉ a été invoquée essentiellement dans quatre domaines différents :

1° Certaines manifestations d'origine encéphalique ont été attribuées à la streptomycine. C'est ainsi que Martin et Sureau rapportent un cas de coma réversible après injection intra-ventriculaire. Damade,

Dulong de Rosnay et Dubreuil distinguent trois variétés d'accidents à propos de dix observations : des crises convulsives simples de type tétanique ou épileptiforme, des convulsions suivies de coma réversible et des convulsions suivies de phénomènes bulbaires mortels. Gernez-Rieux a publié un cas d'épilepsie brava-jacksonienne dont l'origine toxique n'est peut-être pas certaine. Nous-même enfin avons observé à trois reprises, chez un malade, à la fin d'injections intra-rachidiennes de streptomycine des crises de type comitial.

2° Les manifestations cochléo-vestibulaires sont certainement celles dont l'origine est la plus discutée. Guillon écrit récemment : « la surdité est la seule séquelle toxique grave de la streptomycinothérapie ». Les troubles vestibulaires, eux, sont incontestablement d'origine médicamenteuse puisqu'on les observe chez tous les sujets traités. Fugaces ou prolongés, ils semblent survenir surtout avec certains sels de streptomycine (sulfate). Même s'ils se prolongent après l'arrêt du traitement, ils sont susceptibles de s'amender ainsi que Hulse le laisse prévoir. La question est plus débattue en ce qui concerne la surdité. Nous verrons plus loin, comment on peut essayer de la résoudre.

3° Les manifestations oculaires sont sujettes aux mêmes discussions : l'origine toxique est peu probable pour l'atteinte optique elle-même bien que Beauvieux et Bessières aient observé une névrite optique chez deux tuberculeux pulmonaires traités. Selon Guillon et Le Petit, l'antibiotique ne serait responsable que des atteintes oculo-motrices d'ailleurs en rapport avec les troubles vestibulaires.

4° Les manifestations méningo-médullaires enfin et en particulier les blocages spinaux ont été partiellement considérés comme relevant d'une irritation médicamenteuse locale. Dès 1948, Cathala et Bastin, J. Decourt et ses collaborateurs signalaient en effet avant la fin du premier mois de traitement l'apparition de L. C. R. xanthochromiques et hyperalbumineux ; la voie d'introduction intrarachidienne ne leur semblait pas présenter d'avantages certains en comparaison de ces inconvénients. Bunn d'autre part, a constaté six paraplégies dans les heures qui ont suivi une injection intra-rachidienne de 0 gr 10 de streptomycine ; d'après cet auteur, de tels accidents ne s'observent jamais avec des doses moindres de l'ordre de 0 gr 025. Nous ne saurions citer ici tous les avis exprimés au sujet du rôle de la streptomycine dans l'apparition des blocages rachidiens. Voici seulement à ce sujet une observation suggestive :

Observation 11.244 : Méningite tuberculeuse secondaire. Injection par erreur de 2 gr de streptomycine dans le canal rachidien. Paraplégie régressive. Evolution favorable.

B... Jeanne, 17 ans, présente une méningite tuberculeuse secondaire au cours d'une atteinte pulmonaire traitée par pneumothorax. Au 5^e jour du traitement alors que son L. C. R. contenant 1 gr d'albumine et 50 lymphocytes s'écoulait librement, l'injection intra-rachidienne est pratiquée par erreur à la dose

de **deux grammes de streptomycine**. Immédiatement s'installe une paraplégie flasque avec rétention d'urines. Le L. C. R. est retiré en masse par voie lombaire (« véritable ex-liquido-transfusion » de 70 cc) en deux fois et remplacé par du sérum isotonique. La paraplégie régresse dès le lendemain ; elle a disparu complètement ainsi que les troubles vésicaux au bout de 5 jours. La malade est morte trois mois plus tard dans un tableau de méningo-diencephalite.

Nous pouvons penser que dans ce cas s'est produite une véritable sidération médullaire réversible. Un accident analogue a été observé par Raybaud à la suite d'une injection de 0 gr 90 de streptomycine. Nous connaissons également un cas de syndrome tabétique aigu consécutif à une injection de streptomycine locale.

II. — LES ARGUMENTS EN FAVEUR DU RÔLE DE LA STREPTOMYCINE sont d'ordres clinique et expérimental.

A) *Arguments cliniques :*

Outre les manifestations que nous venons de signaler au cours de la tuberculose méningée et dont certaines paraissent relever d'un mécanisme discutable, il est possible de constater un certain nombre de faits indéniables :

Hunnicut rapporte un cas d'encéphalopathie mortelle avec manifestations choréiques survenue au cours du traitement d'une pyélonéphrite après une dose totale de 15 grammes de streptomycine seulement. Despierres puis Roques signalent plus récemment encore des cas du même ordre. Porot et Destaing consacrent une étude d'ensemble aux troubles mentaux de la streptomycinothérapie.

Ricci décrit les manifestations méningées cliniques et biologiques dues à la streptomycine. De même, la leucocytose rachidienne consécutive à l'injection locale de médicament est un fait actuellement bien connu depuis les travaux de Farrington et de Smith. Il s'agit du phénomène si justement dénommé « pluie lymphocitaire » par Mattei.

Bekaert et Kluyskens obtiennent par injection sous-occipitale un effet dépressif sur la respiration et des perturbations tensionnelles.

Les crises d'origine neurotoxique observées par Damade, Dulong de Rosnay et Dubreuil seraient toujours survenues chez des sujets présentant des signes mineurs d'intolérance streptomycinique (bourdonnements d'oreille, vomissements, vertiges). De tels incidents sont attribués par Carr, Brown, Hidgson et Heilman, à l'emploi de dihydrostreptomycine.

Stern et ses collaborateurs signalent enfin des phénomènes d'hyper-somnie apparaissant fréquemment à la suite d'injections sous-occipitales.

Nous-même enfin, avons observé avec le Professeur Janbon, Moustardier et L. Bertrand l'apparition de réactions de Wassermann positives dans le L. C. R. non seulement au cours de la tuberculose

méningée mais encore dans quelques autres affections avec participation méningée, après adjonction de streptomycine. Cette action est à peu près superposable à celle constatée dans un domaine voisin par Courmont et Mlle Derries. Il convient d'autre part de signaler la fréquence des surdités survenant chez des malades traités par dihydrostreptomycine : une telle éventualité se produit moins souvent avec d'autres sels.

B) Arguments expérimentaux :

La neurotoxicité streptomycinique a été démontrée par des travaux américains en particulier.

Molitor et Kuna ont provoqué chez l'animal, par des injections intra-rachidiennes ou même intra-musculaires de médicament, des accidents convulsifs et, avec des doses moindres, de l'hyperexcitabilité. Usoto décrit des manifestations analogues après injection cisternale. Les divers sels de streptomycine n'auraient d'ailleurs pas tous les mêmes propriétés ; les uns seraient convulsivants alors que d'autres entraîneraient un coma. De même leur neurotoxicité n'est pas proportionnelle à leurs propriétés antibiotiques : c'est ainsi que la dihydrostreptomycine est déconseillée par Hinshaw pour les injections arachnoïdiennes ; elle est cependant plus active que les autres sels par voie générale, peut-être même est-elle moins toxique.

Stevenson et ses collaborateurs ont observé des lésions des noyaux cochléaires et vestibulaires d'origine toxique. Des constatations du même ordre ont été faites en France par Caussé et Goudet au niveau des terminaisons du nerf vestibulaire. Et. Bernard n'hésite pas à incriminer la dihydrostreptomycine à l'origine des altérations cochléaires.

Signalons enfin les expériences de Jonhson, Walker, Case et Kolross faisant apparaître chez le singe des anomalies électriques (E. E. G.) : l'injection de 2.500 unités de streptomycine dans la grande citerne est suivie en effet de l'apparition d'ondes lentes et de pointes.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES PERSONNELLES.

Pour aussi fragmentaire qu'elle soit, notre contribution dans ce domaine n'en mérite pas moins d'être envisagée avec quelques détails. Il s'agit des recherches expérimentales complémentaires entreprises sous la direction du professeur agrégé Moustardier et dont le but était de déterminer la part revenant à la streptomycine dans l'apparition de réactions de B.W. positives dans le L.C.R. de la tuberculose méningée. Nous avons vu antérieurement en effet la fréquence avec laquelle une telle perturbation humorale pouvait être constatée (16 cas sur un lot de 40 malades).

Nos recherches ont été dirigées dans deux sens : vérification des réactions de B.W. dans le L.C.R. de sujets divers après adjonction de quantités croissantes de streptomycine *in vitro* ; recherche des mêmes

réactions chez des malades non méningitiques soumis à un traitement streptomycinique par voie générale.

1° *L'adjonction de streptomycine in vitro* a été réalisée dans le L.C.R. de malades tuberculeux ou non tuberculeux. Pour chacun d'eux nous avons pratiqué une réaction de Pandy, un dosage de l'albumine et une numération cellulaire préalables. Les réactions de B.W. ont été faites avec l'antigène de Calmette-Massol et avec l'antigène cholestériné de Debains, d'abord dans le L.C.R. pur à titre de vérification, ensuite après adjonction de quantités croissantes d'antibiotique, allant de 5 γ à 100 ou 500 γ . Nous avons ainsi largement dépassé pour chaque L.C.R. le taux de 30 γ qui correspond à la quantité moyenne de streptomycine contenue au cours d'un traitement. Les résultats de ces diverses recherches expérimentales se trouvent exprimés dans le tableau ci-après.

a) Les sujets non tuberculeux peuvent se diviser en 2 groupes :

— le premier concerne deux malades (atteints respectivement de diabète et de fièvre typhoïde non compliquée) indemnes de toute irritation méningée. Dans leur L.C.R. les réactions de B.W. demeurent négatives quelle que soit la quantité d'antibiotique ajoutée.

— le deuxième groupe comprend six malades chez lesquels existe une réaction méningée plus ou moins importante ; il s'agit en effet d'une acrodynie, d'une névraxite à virus, d'une maladie de Heine-Medin, et de trois méningites autonomes (à pneumocoques, à méningocoques et ourlienne). Dans 5 de ces 6 cas, l'adjonction de streptomycine a modifié les réactions liquidiennes primitivement négatives et a été suivie de l'apparition d'un retard d'hémolyse, par conséquent d'un début de fausse positivité. Ces fausses réactions, comme dans la méningite tuberculeuse, apparaissent essentiellement avec l'antigène lipoidique seul. La quantité de streptomycine ajoutée au L.C.R. semble d'autre part influencer directement sur l'intensité de la positivité. Seul, le liquide du sixième malade n'a pas présenté de réaction positive : il s'agit de la méningite cérébrospinale, mais nous devons signaler que la formule cyto-chimique était redevenue normale lors du prélèvement céphalo-rachidien.

b) Les sujets tuberculeux peuvent également être répartis en deux catégories :

— dans deux cas de *tuberculose extra-méningée*, nous avons obtenu des résultats facilement interprétables : le L.C.R. d'une malade atteinte de tuberculose iléo-cæcale a conservé des réactions de B.W. négatives. Le second malade présentait une primo-infection avec méningisme sans modification biologique du L.C.R. ; il existait chez lui un retard d'hémolyse avec 100 γ de streptomycine. Bien entendu, malgré l'absence de perturbations liquidiennes, les signes cliniques laissent supposer que la diffusion bacillaire de la phase primo-secondaire intéressait ici la séreuse méningée ;

— divers cas de *tuberculose méningée* ont fait enfin l'objet de deux séries de recherches : chez deux malades le L.C.R. a été prélevé

RÉACTIONS DE

		NOMS	DIAGNOSTICS	PANDY	WEICH-BRODT	ALBUMINE CYTOLOGIE DU L. C. R.	LCR PUB CM. (1) D. (2)
Affections non tuberculeuses	Sans participation méningée	Fab...	Diabète	—	—	normal	— —
		Caz.	Typhoïde guérie	—		normal	— —
		Lig...	Acrodynie	—		normal	— —
	Avec participation méningée	Pig...	Névrxite à virus	+	±	normal	— —
		Per...	P.A.A. au 12 ^e jour	+	—	alb. : 0,60 cyto : 10	— —
		Tro...	Méningite à pneumocoques	±	—	alb. : 0,60 cyto : 32	— —
		Del...	Ménin. cérébrospin. guérie	—		alb. : 0,30 cyto : 3	— —
Affections tuberculeuses	Extra méningées	Pib...	Tuberculose iléo-coecale	—	—	normal	— —
		Mor...	Primo-infection avec méningisme	—	—	normal	— —
	Méningites avant traitement	Gui...	Ménin. tuber. non traitée	—	—	alb. : 0,56 cyto : 442 L	+ —
		Jor...	Ménin. tuber. non traitée	+	—	alb. : 2,40 cyto : 170 L	+++ —
		And...	Ménin. tuber. trait. par voie gén.	+	—	alb. : 9 g cyto : 28 L	++++ —
	Méningites en cours de traitement	Cam...	Ménin. tuber. trait. mixte	+		alb. : 0,60 cyto : 240 L	— —
		Pue...	Ménin. tuber. trait. mixte S/O	+	—	alb. : 0,60 cyto : 32	— —
		Rab...	Ménin. tuber. traitée l. vent.	—		alb. : 0,20 cyto : 8	— —
		Sal...	Mén. tub. trait. l. lom. (blocage)	+	—	alb. : 7 g cyto : 18	— —
		Sal...	Mén. tub. trait. liq. S/O	+	—	alb. : 0,40 cyto : 52	— —
		Sal...	Mén. tub. liq. lom. prélevé 12 h. après inj. I. R. de 20 cg de S.M.Y.	+	—		— —

(1) CM : CALMETTE-MASSOL.

(2) DEBAINS.

BORDET-WASSERMANN

+ 5 γ de SMY CM. D.		+ 10 γ de SMY CM. D.		+ 30 γ de SMY CM. D.		+ 50 γ de SMY CM. D.		+ 100 γ de SMY CM. D.		+ 250 γ de SMY CM. D.		+ 500 γ de SMY CM. D.	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
—	—	—	—	—	—	—	—	—	±				
±	—	±	—	±	—	+	—	+	—			±	
—		—		—		—		—		—			
—	—	—	—	—	—	—	—	±	—				
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
—	—	—	—	—	—	±	—	+	—	+	—	+	±
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	±	±	+	+
+++	—	+++	—	+++	—	+++	—	++++	—	++++	—	++++	±
++++	—	++++	—	++++	—	++++	—	+++++	—	+++++	—	+++++	—
+++++	—	+++++	—	+++++	—	+++++	—	+++++	—	+++++	—	+++++	—
±	—	±	—	—	—	—	—	±	—				
—		—		—		—		—		—		—	
—		—		—		—		—		—		—	
—		±		±		±		±	—				
±	—	±	—	—	—	±	—	±	—				

et examiné avant tout traitement par la streptomycine. Nos résultats ont été malheureusement faussés par l'existence de réactions de Wassermann positives d'emblée sans adjonction d'antibiotique. L'intensité de la positivité a cependant augmenté parallèlement à la quantité de streptomycine ajoutée. De même, dans un cas traité les réactions positives n'ont pas été modifiées. Les autres L.C.R. provenaient de sujets traités dont les réactions étaient demeurées négatives : nous avons alors observé dans trois cas, en présence de streptomycine ajoutée *in vitro*, des retards d'hémolyse sans positivité franche. Dans aucun de ces trois cas, nous n'avons noté le moindre parallélisme entre la quantité de streptomycine et l'intensité du retard d'hémolyse. Deux autres L.C.R., l'un de provenance cisternale, l'autre de provenance ventriculaire, ont conservé des réactions négatives malgré l'adjonction de quantités très importantes d'antibiotique. Nous devons signaler enfin le résultat négatif des réactions pratiquées chez un « bloqué » 12 heures après l'introduction *in situ* de vingt centigrammes de streptomycine.

2° *Au cours des traitements streptomyciniques*, nous nous sommes contenté de vérifier les réactions de B.W. dans les L.C.R. de plusieurs malades non méningitiques. Aucun des tuberculeux ainsi examinés n'a présenté de réaction positive, à n'importe quel moment du traitement, à l'exception d'un seul (réaction positive avec l'antigène de Debains exclusivement) ; nous devons cependant préciser qu'au moment de l'examen son L.C.R. contenait 0 gr 50 d'albumine, ce qui évidemment constitue la preuve d'une discrète réaction méningée.

De semblables recherches faites au 20^e jour du traitement streptomycinique des brucelloses n'ont donné aucun résultat positif.

Cet ensemble de résultats et les notions cliniques déjà exposées nous permettent de formuler un certain nombre de conclusions :

1. — Trois facteurs paraissent susceptibles de favoriser la positivité des réactions de Wassermann dans le L.C.R. :

— la tuberculose méningée puisque, avant tout traitement, les malades qui en sont atteints peuvent, en petit nombre certes, présenter de telles réactions (Schaffle et Riesenbergl ; Pagliari ; Podesta ; Guillain, Laroche et Lechelle) ;

— l'inflammation méningée la plus banale ; les observations éparses dans la littérature en fournissent la preuve : réactions positives dans les méningites à pyogènes (Zadek ; Hauptmann ; Kafka ; Del Frade et Sellek Azzi), dans les tumeurs cérébrales ou médullaires (Vincent ; Lowemburg), dans la carcinomatose généralisée (Dungern et Helpert), dans la lèpre et la trypanosomiasse (citées par Schaffle et Riesenbergl) :

— la streptomycine enfin puisque son adjonction *in vitro* à certains liquides céphalo-rachidiens entraîne un retard d'hémolyse (fig. 69).

2. — La streptomycine ne suffit pas à provoquer des réactions de Wassermann positives. Il ressort en effet de nos investigations qu'elle

agit seulement sur des L.C.R. anormaux ou prélevés chez des sujets dont l'irritation méningée est indéniable. Dans ces cas, toutefois, son rôle au moins favorisant est certain puisque l'intensité du retard d'hémolyse est souvent proportionnelle à la quantité d'antibiotique mise en présence du L.C.R. et de l'antigène.

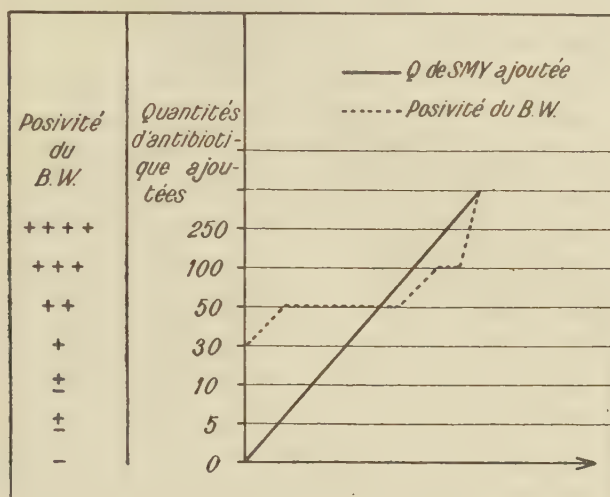


FIG. 69. — G... (obs. 12.373), Courbe exprimant le parallélisme entre la quantité d'antibiotique (exprimée en γ) ajoutée au L. C. R. et l'intensité de la positivité des réactions de B. W.

3. — Il semble exister un certain parallélisme entre la positivité de la réaction de Pandy et celle des réactions de déviation du complément en cas de tuberculose méningée.

4. — Les réactions de Wassermann positives présentent des caractères atypiques : elles sont dissociées, l'antigène de Calmette-Massol étant beaucoup plus sensible que celui de Debains ; elles sont éphémères, « à éclipses » ; leur intensité elle-même est extrêmement variable allant de la positivité la plus franche, constatée uniquement dans la tuberculose méningée, au simple retard d'hémolyse, apanage des réactions obtenues après adjonction de streptomycine *in vitro*.

Ces diverses atypies tendent donc à leur conférer un caractère de *fausse positivité*.

5. — Il n'y a pas de rapport net et constant entre l'albuminorachie et le taux des cellules d'une part, et d'autre part la positivité des réactions de Wassermann.

Interprétation des résultats. — Nous en sommes réduit à de simples hypothèses et nous nous garderons d'ailleurs de donner à cette étude

une conclusion définitive en l'absence de données biologiques suffisantes que nous n'avons pu acquérir.

La suggestion de Blumberg accusant la réaction cellulaire de provoquer ces fausses positivités paraît contenir seulement une part de vérité (fig. 70).

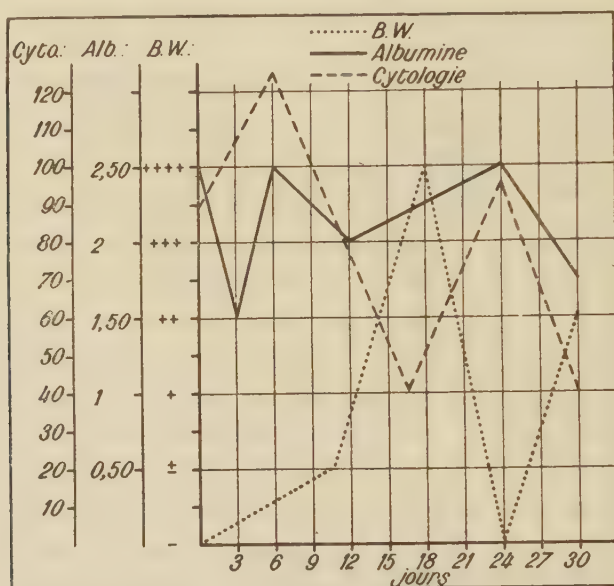


FIG. 70. — F... Prosperine (obs. 11.839), Tableau exprimant le défaut de parallélisme entre l'albuminose et l'hypercytose rachidienne et l'intensité de la positivité des réactions de B. W. dans le L. C. R.

L'interprétation de Mac Carthy est difficile à vérifier. Nous n'avons pu doser en effet les corps lipidiques qu'il rend responsables mais dans plusieurs cas de tuberculose méningée, des dosages de la lipidorachie totale ont donné des résultats voisins de la normale (0 gr 50 à 1 gr). Du reste Mac Carthy lui-même pense que le taux des lécithines et du cholestérol croît dans le L.C.R. quand il y a atrophie cérébrale. Rien de tel n'a été mis en évidence au cours de la méningite tuberculeuse.

L'élévation du taux d'albumine paraît être le facteur essentiel. C'est par lui, du reste, que se traduirait l'inflammation méningée invoquée par Schaffle et Riesenbergr. Rizzo a déjà attiré l'attention sur l'influence que peut avoir le taux des protéines du L.C.R. dans l'apparition de réactions de Wassermann positives : la positivité apparaît lorsque ce taux atteint un certain seuil. Or le dosage habituel de l'albumine rachidienne ne donne qu'une idée bien imparfaite de la quantité des protéines totales ; il est naturel par conséquent que dans plusieurs cas nous n'ayons pas observé de parallélisme entre l'albuminorachie et l'ap-

parition de réactions positives. Devons-nous d'autre part incriminer la totalité des protéines ou une fraction seulement de ces dernières ? Il paraît logique de rendre responsables certaines globulines dont l'augmentation dans le sang fait apparaître des B.W. positifs au cours d'un grand nombre d'affections. Saifer signale d'ailleurs la possibilité d'accroissement du taux des globulines gamma dans le L.C.R. Malheureusement, ce dernier renferme par rapport au sang des quantités infimes de ces fractions protéiques et l'électrophorèse, à laquelle nous avons fait appel, n'a pas été capable de les mettre en évidence.

Certaines précisions nous seront fournies dans ce débat par l'étude du mécanisme intime des réactions de la syphilis. Il est admis en effet que ces dernières entrent dans le cadre du phénomène immunologique anticorps-antigène. Or l'anticorps ou plutôt la réagine syphilitique n'est pas absolument spécifique : il s'agit d'une substance protidique (globuline ou fragment de globuline) dont la vitesse de migration est intermédiaire entre celles des β et des γ globulines. Son élaboration est sous la dépendance d'un déséquilibre humoral physico-chimique, réalisé surtout par la syphilis mais également par d'autres affections et en particulier par la tuberculose. Or, les antigènes habituellement employés dans les réactions de Wassermann sont presque tous des réactifs précipitant les globulines. Il est donc parfaitement possible de découvrir des réactions de Wassermann positives chez des tuberculeux (1). Chez nos malades, l'inflammation méningée paraît être la cause essentielle de ces fausses réactions. D'une part, en effet, elle fait croître le taux de certaines protéines liquidiennes et probablement des globulines, ce que traduit la réaction de Pandy positive. D'autre part, en provoquant une réaction lymphocytaire, elle augmente ainsi le pouvoir d'élaboration de ces mêmes globulines.

L'action de la streptomycine peut être aisément conçue grâce aux constatations suivantes : Cavallito a montré qu'elle se fixait sur les groupements sulphydriles des protéines et selon Cohen elle forme des complexes fixes avec les acides nucléiques. On peut donc penser que l'antibiotique joue, dans l'apparition du simple phénomène physico-chimique qu'est la fausse positivité de la réaction de B.W. un rôle favorisant en faisant subir aux globulines des modifications qui en facilitent l'éclosion ou plutôt la transformation en « réagines ». Cette action se produit aussi bien in vivo qu'in vitro. Ainsi se comprend très bien la plus grande fréquence des réactions positives au cours de la tuberculose méningée depuis l'emploi de la streptomycine : l'action favorisante de cet antibiotique s'ajoute au déséquilibre humoral créé par l'atteinte arachnoïdienne.

(1) Nos recherches ont été confirmées récemment par PAUTRIZEL. Par contre, en utilisant l'antigène purifié à la cardioline de PANGBORN, cet auteur n'a jamais pu obtenir de réaction positive. Il y a donc là une nouvelle preuve du caractère « pseudo-syphilitique » des réactions que nous avons observées. Signalons également que pour aucun de nos cas nous n'avons pu faire réaliser le « test d'immobilisation » de NELSON et MAYER.



Tels sont, bien entendu résumés et incomplets, les arguments qui, à l'heure actuelle encore, plaident en faveur des propriétés neurotoxiques de la streptomycine. Ces arguments sont indiscutables. Les seuls que l'on puisse leur opposer sont fournis par les constatations anatomocliniques démontrant le rôle de la tuberculose dans l'apparition des aspects nouveaux de la méningite chronique.

II. Rôle de la tuberculose

Basé sur des observations cliniques et sur des éléments anatomiques et expérimentaux indiscutables, il est particulièrement facile à établir :

1° Les FAITS CLINIQUES sont très évocateurs en ce qui concerne les manifestations spinales. Nous avons précédemment signalé un certain nombre de cas, rares il est vrai, observés bien avant l'ère de la streptomycine, dans lesquels un blocage spinal avait pu être soupçonné ou mis en évidence. La plupart de ces observations ont été déjà citées et il est inutile de les rappeler ici.

Nous nous sommes également attaché, parmi tous les malades que nous avons traités depuis 1948, à rechercher avant traitement les signes d'atteinte spinale ; celle-ci a pu être décelée et souvent radiologiquement confirmée dans 17 cas. Il est donc possible d'affirmer que certains blocages spinaux surviennent indépendamment de la streptomycine : ils relèvent intégralement de la tuberculose méningée. La même remarque peut être faite pour l'atteinte médullaire pure, peu fréquente mais certaine avant la streptomycinothérapie. Par ailleurs, ainsi que l'ont constaté à quatre reprises les auteurs du « Medical Research Council », le blocage spinal est susceptible de disparaître sous l'effet de l'instauration ou de la continuation du traitement streptomycinique. Nous avons observé une telle évolution chez trois malades, en cours de traitement intra-rachidien. Chez l'un d'eux (obs. 11.386), l'amélioration (nous ne disons pas la guérison) a pu être vérifiée radiologiquement : un blocage complet, confirmé par myélographie lipiodolée au cours du 2^e mois alors qu'il existait manifestement d'emblée, a partiellement régressé et deux mois plus tard un nouveau contrôle radiologique permettait de constater la persistance d'une arachnoïdite sans image d'arrêt complet, le lipiodol s'égrainant mais circulant cependant sur toute la hauteur de la colonne vertébrale.

Un autre fait indirectement en faveur de l'origine tuberculeuse est l'absence de blocage chez des sujets traités par erreur ou par prudence au cours d'un état méningé non tuberculeux. Trois de nos malades, ainsi soumis à un traitement intra-rachidien complet, n'ont jamais présenté le moindre signe d'arachnoïdite spinale. Enfin, le blocage spinal peut apparaître au cours de méningites tuberculeuses traitées

par la voie générale seule ; les auteurs du « Medical Research Council » en rapportent cinq exemples. Nous-même pouvons en signaler deux sur trois malades ainsi traités.

2° Les FAITS ANATOMIQUES sont encore plus probants puisqu'ils apportent souvent la preuve formelle de la nature tuberculeuse des lésions.

L'atteinte méningo-encéphalique.

a) L'hydrocéphalie était connue bien avant la streptomycine (Whytt, Fothergill). Nous l'avons observée d'emblée chez quatre malades au moins et, comme pour les blocages spinaux, il est manifeste que seule la tuberculose peut être en cause dans sa constitution.

b) L'arachnoïdite caséuse de la base était de même signalée avant l'ère des antibiotiques. D'après Bertrand et Medakovitch elle ne constitue pas cependant la lésion fondamentale. Son origine tuberculeuse n'en est pas moins indiscutable, depuis la streptomycine, tous les auteurs s'accordent à lui reconnaître une telle origine. Des lésions spécifiques ont été découvertes au niveau des citernes basales. Nous-même avons vu que l'infiltration histio-lymphocytaire la plus banale voisine fréquemment, à la périphérie de la caséose, avec de telles lésions folliculaires. Il en est de même d'ailleurs de toutes les autres localisations anatomiques. Nous devons reconnaître cependant que les lésions folliculaires manquent parfois, les lésions exsudatives sont alors indiscutablement superposables à celles que signalaient déjà les auteurs anciens (Péron, Bertrand et Medakovitch). La diencephalite tuberculeuse est également connue depuis longtemps bien qu'exceptionnelle (Dide et Denjean).

L'atteinte du nerf optique et de ses méninges.

Elle est également de nature tuberculeuse comme nous l'avons déjà mentionné. Rappelons à ce propos la constatation d'un nodule épithélioïde interfasciculaire et de formations giganto-cellulaires dans la gaine méningée du nerf. Du reste, bien que rares avant la streptomycine, les lésions des méninges optiques avaient été déjà décrites par Dupuy-Dutemps.

L'atteinte du nerf auditif.

C'est pratiquement la seule pour laquelle la nature tuberculeuse soit encore suspectée. Nous ne pouvons faire état ici que d'une seule observation avec constatation anatomique, déjà signalée, et qui montrait l'existence de lésions folliculaires dans la gaine méningée entourant la VIII^e paire à son origine apparente au niveau du sillon bulbo-protubérantiel.

L'atteinte méningo-myélique.

Trois séries d'arguments peuvent être invoquées ici :

a) Soupçonnée cliniquement avant la streptomycine, la méningo-myélite tuberculeuse a été confirmée histologiquement dans un certain nombre de cas. Raymond lui consacre une étude importante et parle de lepto-myélite, terme auquel nous avons dit préférer celui de « péri-myélite » proposé par Dreher. Sans vouloir reprendre complètement la longue liste des publications concernant ce sujet, signalons cependant celles de Liouville (1876) ; d'Alquier (1907), de Philippe et Cestan. Plus près de nous, en 1943, Euzière, Vidal, Viallefont et Guibert rapportent un cas de méningo-myélite dorsale avec preuves histo-pathologiques.

b) L'arachnoïdite spinale apparue en cours de traitement streptomycinique a le plus souvent des caractères diffus. Nous ne retrouvons jamais de prédominance des lésions au niveau des injections d'antibiotique comme il est habituel de l'observer dans les accidents imputables aux sulfamides ou à la pénicilline. Nous devons d'autre part signaler qu'aucun de nos malades traités par voie sous-occipitale ne présente d'arachnoïdite cervicale. L'un d'eux, au contraire, eut une arachnoïdite lombaire. Inversement, les lésions cervicales que nous avons observées étaient apparues chez des malades traités par voie lombaire.

c) Depuis la streptomycine enfin, les arguments histologiques, bien que peu nombreux, sont absolument formels. Dubois et ses collaborateurs ont observé des lésions tuberculeuses certaines de la lepto-méninge spinale dans deux cas de blocage. Des follicules tuberculeux ont été constatés par Minet, Linquette et Graux dans une pachyméningite cervicale avec syndrome d'Aran-Duchenne. Nous pourrions ainsi multiplier les exemples. Pour notre part, nous avons déjà signalé la constance avec laquelle la leptoméninge spinale et la moelle se trouvent lésées de façon diffuse : il existe toujours une infiltration lymphocytaire à laquelle peuvent s'associer soit une caséification soit des lésions folliculaires (nodules épithélioïdes et parfois cellules géantes).

Les lésions vasculaires.

Elles sont pratiquement constantes et pourraient être imputées à la diffusion de l'antibiotique par voie sanguine. Après Damade, nous avons observé une infiltration prédominant dans la zone sous-endothéliale et dans l'adventice. A plusieurs reprises même, l'existence de cellules géantes à ce niveau a confirmé la nature tuberculeuse de ces lésions. La fréquence de la fibrose sous-endothéliale est également un fait remarquable, acquisition de la streptomycinothérapie, qui cependant agit encore ici en prolongeant seulement l'évolution des lésions.

Ainsi, il est absolument évident que la plupart des lésions observées au cours de la tuberculose méningée traitée sont de nature tuber-

culeuse. L'une d'elles seulement a une origine discutable : l'atteinte de la VIII^e paire. Ces lésions sont semblables quelle que soit la durée de l'évolution. Peut-être simplement la caséification et les lésions folliculaires paraissent-elles plus fréquentes dans les cas d'évolution prolongée. Nous verrons dans un instant quelles hypothèses ont pu suggérer de tels faits.

3° Les FAITS BACTÉRIOLOGIQUES confirment en tous points les faits anatomiques, aussi serons-nous très brefs à leur sujet. Dans presque tous les cas où nous les avons cherchés, les bacilles de Koch étaient présents au niveau de la caséole basale ; Exbrayat les a également trouvés en de nombreux points (épendyme, plexus choroïdes, zone externe des parois vasculaires, etc...). Sur la coupe de nerf optique qu'il a étudié et dont les lésions peuvent paraître banales, quelques éléments acido-résistants sont visibles, confirmant la nature tuberculeuse de l'atteinte.

Nous n'avons cependant trouvé que très rarement des bacilles de Koch sur les coupes de plexus choroïdes. Ce fait peut être rapproché de la constatation faite par Exbrayat : l'absence de germes dans la lumière et dans les couches pariétales internes des vaisseaux. Nous essaierons plus loin de lui trouver une explication satisfaisante.

4° Les FAITS EXPÉRIMENTAUX. — Ceux que nous pouvons évoquer sont en très petit nombre. Cependant les lésions tuberculeuses observées chez le cobaye traité sont absolument identiques à celles du cobaye non traité. L'impression qui ressort de l'étude expérimentale est que la streptomycine prolonge seulement l'évolution de la maladie, à la condition toutefois qu'elle ne soit pas administrée trop tardivement. Elle paraît alors inefficace sur des déterminations névraxiques déjà constituées, seuls les plexus choroïdes sont rarement lésés. Ce fait a d'ailleurs une autre importance que nous allons bientôt retrouver. Que doit-on penser de l'hypothèse formulée par Poursines au sujet du rôle de la streptomycine dans la transformation caséo-folliculaire des lésions ? Une telle conception ne vaut que pour les cas où il s'agit d'une réinfection, cette condition n'a pas été réalisée dans notre étude expérimentale et nous ne pouvons que signaler le fait sans nous permettre de le discuter.

III. Essai d'interprétation

Il peut paraître superflu d'avoir consacré plusieurs pages à l'étude des divers arguments capables de confirmer ou d'infirmer le rôle respectif de chacun des deux processus, toxique et bacillaire, dans la constitution des lésions anatomiques. Ce rappel était, en réalité, nécessaire car il est seul capable de nous dicter une conclusion logique dans ce débat.

Le rôle fondamental de la tuberculose ne peut être discuté. Plusieurs éventualités doivent cependant être distinguées :

1° *Les déterminations indiscutablement tuberculeuses.* — Ce sont, à notre avis, les atteintes méningo-encéphaliques, basales et corticales et les atteintes méningo-optiques qui ne sont d'ailleurs qu'une dépendance des premières. Entrent encore dans ce groupe les méningo-myélites apparues avant tout traitement. En ce qui concerne les lésions profondes du système nerveux central dont la diencéphalite ne fait pas partie puisqu'elle se constitue probablement au contact de l'arachnoïdite basale, un doute peut être permis. Cependant il est démontré à l'heure actuelle (Baggenstoss, Feldman et Hinshaw) que la streptomycine n'est pas titrable dans le cerveau. On conçoit mal, dans ces conditions, qu'elle agisse par sa toxicité sur des centres tels que le cervelet ou les noyaux gris centraux.

Nous pensons donc, sans vouloir méconnaître l'action irritative du médicament expérimentalement démontrée, que toutes les manifestations cliniques d'origine encéphalique sont sous la dépendance de l'atteinte tuberculeuse. Les observations rapportées par Damade ne paraissent d'ailleurs pas relever de façon absolue d'une action neuro-toxique. Dans notre première observation de tétanie (obs. 11.865) la nature neurogène doit être admise puisque tous les caractères définis par Decourt et Tardieu s'y retrouvent. Les crises d'autre part ont apparu au moment même où une hydrocéphalie était mise en évidence et ce fait doit faire rapprocher notre cas de celui rapporté par Champagne dans sa thèse (1939) concernant une tétanie neurogène coexistant avec une hydrocéphalie congénitale. La seconde observation (obs. 12.682) est plus difficilement interprétable. La survenue des crises lors des injections intraventriculaires, streptomycinique ou gazeuse, semble mettre hors de cause la toxicité de l'antibiotique. Seule une hyperpression ventriculaire ou du moins l'irritation qu'elle entraîne au niveau des centres hypothalamiques est à incriminer. Encore faut-il admettre l'existence d'un processus diencéphalique d'abord fonctionnel, puis lésionnel, intéressant sans doute électivement le centre de Massermann et créant en quelque sorte un véritable état de « réceptivité ». Ce terrain favorable, d'origine indiscutablement tuberculeuse, n'a été que révélé par des facteurs mécaniques occasionnels. Peut-être encore ces crises tétaniques qui prédominent d'ailleurs nettement aux membres supérieurs sont-elles l'expression d'une souffrance rhombencéphalique (Klotz et Borenstein) dont l'engagement occipital serait responsable (1).

2° *Les déterminations tuberculeuses peut-être favorisées par la streptomycinothérapie.* — Nous faisons entrer dans ce groupe la plupart des déterminations méningo-médullaires, à l'exception, bien en-

(1) Tétanie et tuberculose méningée. M. JANBON, L. BERTRAND et J. SALVAING. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 1178-1184.

tendu, de celles constituées avant le début du traitement. En effet, il n'est pas douteux, ainsi que nous l'avons ci-dessus démontré, que la streptomycine possède une action irritante pour la méninge. Comment, en effet, ne pas admettre une telle action de la part d'un corps capable de modifier certaines globulines en leur conférant des propriétés d'agglutinines (Courmont et Mlle Derries) ou de réagines comme nous l'avons signalé à propos des réactions pseudo-syphilitiques ? La répétition des injections intra-thécales, en un même point, peut certes entraîner des hémorragies accidentelles mais surtout doit créer un véritable dépoli de la méninge. Agit-elle alors par sa toxicité propre, par les impuretés qu'elle contient selon l'opinion de Molitor, par un phénomène vasculaire (Damade) ou par son degré cryoscopique (Rivoire et Colleau) ? Nous ne pouvons le préciser. Il n'est en tout cas pas certain que l'emploi de solutions faites dans un liquide hypotonique comme l'eau bidistillée et injectées très lentement raréfie la formation des blocages. Signalons à ce propos l'observation fort instructive d'un de nos malades qui reçut avant son entrée à la clinique des Malades Infectieuses une dose totale intra-rachidienne de 12 gr (12 injections quotidiennes de 0 gr 25, puis 12 injections de 0 gr 50 à raison d'une tous les 2 jours) : son transit lipiodolé était normal, bien que le contrôle anatomique ait permis de déceler chez lui des lésions de méningomyélite banale d'ailleurs habituelles comme nous l'avons déjà dit.

De toutes façons, quelle que soit la manière dont elle agit, la streptomycine peut irriter dans certains cas la méninge spinale. Il resterait alors à déterminer si elle aggrave l'état de cette dernière déjà tuberculisée ou si elle y favorise la fixation des bacilles. Ce problème de la précession des lésions tuberculeuses a évidemment un grand intérêt, il est cependant impossible à résoudre. Seule l'inconstance des lésions méningo-médullaires même banales et discrètes dans tous les cas de tuberculose méningée vus avant la streptomycine serait, si nous pouvions l'affirmer, un argument en faveur de la seconde hypothèse.

3° *Les déterminations de nature probablement mixte.* — Ce sont d'abord les atteintes de la VIII^e paire crânienne. Il est bien étonnant en effet que parmi les manifestations rendues fréquentes par la chronicité de la tuberculose méningée, la surdité soit la seule qui n'ait jamais été observée avant l'emploi de la streptomycine. Les travaux expérimentaux de Stevenson, de Caussé sont d'autre part particulièrement évocateurs et, comparée à eux, la constatation anatomique isolée que nous avons pu faire perd une grande partie de sa valeur. Cependant, le fait même que la surdité apparaisse après des traitements rachidiens prolongés, et surtout chez des sujets traités par voie sous-occipitale, mérite d'être retenu. On peut alors se demander si la streptomycine n'agit pas comme au niveau de la méninge lombaire sur la méninge recouvrant la face antérieure du bulbe, y favorisant le développement de lésions identiques. Ainsi la VIII^e paire serait englobée dans une gangue d'arachnoïdite tuberculeuse et subirait, peut-être avec l'appoint de troubles vaso-moteurs analogues à ceux suspectés par Bonnet et

Bonnamour au niveau des vaisseaux vermiciles du nerf optique, un certain degré de dégénérescence. De telles lésions, s'ajoutant aux lésions toxiques des noyaux périphériques, seraient alors à l'origine de la surdité. La recrudescence récente du nombre des surdités ayant coïncidé avec l'emploi de certains sels de streptomycine (dihydrostreptomycine) est enfin un argument de grande valeur en faveur de l'origine toxique, au moins partielle, de l'atteinte des voies acoustiques.

Mode de traitement		Total des cas	Nombre de surdités	Pourcentage des surdités
Sel de streptomycine	Voie d'introduction locale			
Sulfate de streptomycine par voies générale et locale.	lombaire	45	1	2,2 %
	sous-occipitale	7	5	71,4 %
Dihydrostreptomycine par voie générale et sulfate de streptomycine par voie locale.	lombaire	37	15	40,5 %
	sous-occipitale	6	3	50 %

Pourcentage des surdités en fonction du sel de streptomycine utilisé et de sa voie d'introduction locale.

Un second exemple de lésions mixtes, et peut-être même entièrement imputables à l'antibiotique, est constitué par certaines altérations plexuelles que nous avons déjà mentionnées : l'infiltration localisée de quelques franges par des éléments polynucléés ou une véritable exocytose de même nature à la périphérie de franges qui peuvent être par ailleurs le siège de lésions tuberculeuses typiques. Un tel aspect n'existait que chez des sujets ayant reçu des injections intraventriculaires de streptomycine. Cette dernière a donc pu irriter électivement une face des franges ainsi infiltrées, dans ce dernier cas il est bien évident que la tuberculose ne prend aucune responsabilité.

*
**

Doit-on, au terme de ce débat, conserver la dénomination « maladie nouvelle » accordée à la tuberculose méningée traitée. Le rôle de la streptomycine apparaît bien réduit dans la réalisation des divers

aspects observés. Si l'on n'admet pas « la complexité du jeu antigénique sur un terrain hyperergique » (Poursines) auquel l'antibiotique participerait par un phénomène de lyse brutale des bacilles de Koch, il est bien évident qu'elle se borne à prolonger une maladie jusqu'ici aiguë, favorisant ainsi son observation. Quant à son action propre, elle reste secondaire et ne se manifeste que sur un terrain tuberculeux. Il n'y a donc pas de maladie nouvelle, au sens vrai du terme, mais seulement augmentation de fréquence d'aspects peu connus ou même ignorés d'une affection dont l'évolution se transforme.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE GÉNÉRALE DE LA TUBERCULOSE MÉNINGÉE

Une revue des faits admis avant la streptomycine ou du moins des hypothèses formulées est avant tout nécessaire. Il nous sera alors plus facile d'envisager les acquisitions récentes apportées dans ce domaine par la prolongation de la maladie. Ces dernières sont en réalité bien réduites et la pathogénie générale de la tuberculose méningée reste encore obscure sur bien des points.

I. — Les conceptions pathogéniques classiques

Jusqu'à ces dernières années, deux conceptions essentielles s'opposaient, en apparence du moins, en matière de pathogénie de la tuberculose méningée. A la vieille théorie hémato-gène, encore en faveur dans beaucoup d'ouvrages classiques français, l'impossibilité de reproduire expérimentalement la méningite tuberculeuse par voie carotidienne et surtout les constatations de Rich et Mac Cordock confirmées par A. Mac Gregor semblaient avoir apporté un démenti formel. Dans les pays anglo-saxons, depuis 1933 était née ainsi une nouvelle conception pathogénique considérant la tuberculose méningée comme toujours secondaire à un tubercule de voisinage situé indifféremment en un point quelconque du névraxe ou de son enveloppe ostéo-méningée : la rupture d'un tel foyer serait responsable de l'ensemencement pie-mérien.

En réalité, le problème n'apparaît pas aussi nettement tranché et la conception récemment formulée par Mazet semble donner à la théorie hémato-gène un aspect nouveau qui mérite d'être pris en considération. Pour simplifier ce problème, nous exposerons très brièvement et en les

opposant apparemment les théories hématogènes et la conception de Rich et Mac Cordock. Nous faisons abstraction en effet de la théorie lymphogène, soutenue par Schultze, Krepuska, Babes et Hubbenet, qui manque plus de fondement que d'originalité et de la conception allergique qui sur beaucoup de points s'écarte trop des faits d'observation et ne peut s'accorder à la totalité des cas.

A. — LA THÉORIE HÉMATOGÈNE CLASSIQUE

Beaucoup d'auteurs lui restent fidèles malgré le démenti que semblent lui apporter les constatations expérimentales. L'anatomie pathologique nous apprend cependant, que les lésions tuberculeuses ont dans une certaine mesure une topographie péri-vasculaire : Péron a décrit des tubercules vasculaires typiques vraisemblablement secondaires à des embols bacillaires. Il existe aussi chez la plupart des sujets présentant une méningite tuberculeuse un foyer plus ancien, soit dans le poumon, soit même dans les amygdales comme le pense Strauss (in Bumke et Förster), qui paraît être le point de départ de l'essaimage bacillaire colonisant secondairement sur la pie-mère et les centres nerveux. Ce faisceau d'arguments rend donc logique l'hypothèse d'une invasion méningée par voie artérielle. Précisée par les constatations de Kment, de Berès et Meltzer, d'Engel concernant les plexus choroïdes, cette conception tend à faire jouer aux lésions de ces derniers le rôle de « *primum movens* » dans l'ensemencement épendymaire et méningé. Ainsi, s'expliquerait aisément la prédominance des lésions caséuses bacillifères dans les citernes de la base, véritables « lacs dormants » où la circulation du L. C. R. subit un ralentissement manifeste prédisposant à la colonisation des B. K.

B. — LA THÉORIE DE RICH ET MAC CORDOCK

Elle n'en est pas moins séduisante, basée essentiellement sur les insuffisances de la théorie précédente : l'impossibilité de créer une méningite expérimentale par voie vasculaire et le fait que la granulie hématogène peut ne pas atteindre les centres méningo-encéphaliques, sont les éléments qui plaident contre l'origine hématogène ; la topographie vasculaire et péri-vasculaire des lésions n'est pas pour Rich et Mac Cordock une preuve de leur dissémination sanguine car il est impossible de préciser si elles s'étendent aux tissus voisins après avoir traversé les parois artériolaires ou si, au contraire, elles atteignent cette paroi de dehors en dedans, pourvues alors d'une propriété que nous avons désignée plus haut sous le nom de « vasotactisme ». Il faut cependant attendre les constatations anatomiques faites par les auteurs américains en 1933 pour voir s'élaborer une théorie susceptible de supplanter la précédente. Ayant étudié systématiquement les centres nerveux et leur enveloppe ostéo-méningée dans 82 méningites tuberculeuses, Rich et Mac Cordock ont pu mettre en évidence dans 77 cas

des foyers tuberculeux caséux « plus anciens ». Il s'agirait là, de véritables foyers de « décharge bacillaire » dont le produit virulent se déversant en masse dans le L. C. R. créerait les lésions lepto-méningées. Le lieu d'élection de ces centres caséux est l'encéphale, la moelle et les méninges peuvent en renfermer ; il est rare d'en trouver dans l'os adjacent. Quant aux plexus choroïdes, ils ne contenaient de tubercules susceptibles d'ensemencer le L. C. R. que dans un seul des cas étudiés par Rich et Mac Cordock. Il est enfin précisé que, dans cinq observations, aucun foyer n'a pu être mis en évidence, le matériel d'étude étant d'ailleurs incomplet.

Une telle conception n'a pas manqué de donner lieu à de multiples vérifications. C'est ainsi que A. Mac Gregor, Kirkpatrick et Graig confirment l'opinion des auteurs américains en mettant en évidence des foyers caséux anciens 25 fois sur 27 autopsies. Pagel rapporte également une observation analogue et Warrington essaie de découvrir dans la phase prémonitoire de la méningite tuberculeuse des signes d'atteinte focale indiquant l'existence de lésions tuberculeuses circonscrites. Il faut d'ailleurs reconnaître que cette hypothèse pathogénique adoptée presque unanimement par les auteurs anglo-saxons est en réalité très ancienne. Péron déjà en 1898 soupçonnait, sans la retenir, la possibilité d'ensemencements méningés à partir de foyers cérébraux limités : « il est bien exceptionnel, dit-il, qu'un foyer, une fois limité devienne le point de départ d'une généralisation ultérieure ; toutefois, la chose est possible et reste encore douteuse en l'absence d'observations précises ».

C. — CRITIQUE DE CES THÉORIES. LA CONCEPTION DE MAZET

Ainsi l'unanimité est loin d'être réalisée sur le plan pathogénique. L'invasion hématogène au cours de la granulie par exemple reste possible. Elle est au moins démontrée par la présence de tubercules choroïdiens. Brown a observé dans un grand nombre de cas, l'existence simultanée d'une méningite et de lésions viscérales disséminées. A l'opposé, il faut reconnaître que les constatations de Rich et Mac Cordock confirmées par différents auteurs constituent par leur nombre imposant un élément de grande valeur. Nos recherches anatomiques nous incitent cependant à des conclusions moins formelles ; sur trente contrôles nous n'avons trouvé que sept fois des tuberculomes de siège d'ailleurs variable. Des inconnues subsistent ainsi et c'est le mérite de Mazet d'avoir tenté de leur trouver une explication. Cet auteur fut en effet frappé par deux faits : d'une part, l'existence de lésions nerveuses profondes, intéressant à la fois la glie et les éléments parenchymateux, d'aspect banal ou parfois du type « pseudo-rosettes névrogliques ou microgliques » mais toujours dépourvues de B. K. ; d'autre part, l'existence d'images histo-pathologiques indiquant une véritable chasse des B. K. du tissu nerveux vers les espaces sous-arachnoïdiens (complexes « lymphomonocytoépithélioïdes » bacillifères) et les vaisseaux. Mazet ne pense pas pouvoir attribuer à ces lésions une ori-

gine toxinique et c'est par nécessité qu'il adopte la conception d'une forme virale du B. K. à affinités neurotropes. Sans vouloir entrer dans le détail, cette forme consisterait en microgranules non acido-alcoolo-résistants dont la transformation en bacilles de même affinité tinctoriale, semblables cependant aux véritables bacilles de Koch, aurait été démontrée par Debré et Perrault.

Le virus tuberculeux est d'ailleurs une conception ancienne et déjà, en 1935, Faure-Beaulieu et Mille Brun avaient vérifié sa présence dans le L. C. R. de six méningites tuberculeuses. Ces auteurs pensent qu'il s'agit là d'une forme active et non pas atténuée comme certains ont pu le prétendre. Ainsi, la pseudo-bactériolyse du B. K. décrite par Troisier et Gougerot, réfutée par Mme Jousset, ne serait en réalité qu'une mutation, les bacilles s'adaptant au tissu nerveux dans lequel ils arrivent par voie sanguine en se transformant en virus. Le virus est alors capable de provoquer l'appel lymphomonocytaire qui formera les nappes d'infiltration lymphomonocytoépithélioïde, d'émigrer vers les espaces péri-vasculaires mieux oxygénés et d'y reprendre la forme bacillaire initiale, de passer dans le L. C. R. et enfin de réaliser les lésions encéphaliques profondes. La méningite tuberculeuse implique d'après Mazet un véritable cycle évolutif du bacille de Koch dont l'étape encéphalique est l'étape virale, la pie-mérite étant l'aboutissement de ce cycle par retransformation de la forme invisible en bacilles acido- et alcoolorésistants. La prédominance des lésions veineuses sur les lésions artérielles vérifiée dans les observations d'Arnal est un argument de plus en faveur de ce cycle du bacille de Koch, démontrant que c'est au moment de sa sortie du névraxe qu'il réalise les lésions les plus importantes.

Une telle conception, pour aussi séduisante qu'elle paraisse à première vue, nous paraît encore purement hypothétique. Nous pensons qu'il était cependant nécessaire de l'exposer succinctement car elle permet d'interpréter logiquement l'existence des formes dites « curables » de la tuberculose méningée (voir page 20).

II. — Incidence de l'évolution prolongée vers la chronicité sur le problème pathogénique général

Nous sommes étonné de voir combien ce retentissement peut être minime. Deux faits sont incontestables : nous connaissons mieux qu'autrefois l'enchaînement des déterminations anatomiques ; nous possédons des documents peut-être plus précis et surtout plus nombreux sur les circonstances de la mort. Il n'en reste pas moins vrai cependant que le mécanisme intime de la tuberculisation des méninges nous échappe encore en grande partie et que les deux théories pathogéniques auxquelles on peut ramener les diverses tentatives d'explication ne satisfont pas entièrement l'esprit.

A) LES FAITS ANATOMIQUES sont capables de nous apporter quelques précisions. Nous devons d'ailleurs distinguer deux groupes de faits.

1° Les *déterminations dites primaires* ou qui du moins apparaissent comme telles sont, avons-nous dit, au nombre de trois : seule leur fréquence respective est évidemment très variable. Ce sont :

- l'atteinte massive des plexus choroïdes,
- l'arachnoïdite de base,
- l'atteinte spinale, intéressant presque toujours simultanément la moelle et ses méninges.

2° Les *lésions associées* possédant un intérêt pathogénique certain sont au nombre de deux :

a) Les lésions vasculaires qui paraissent diffuses, intéressant surtout les vaisseaux de la lepto-méninge mais aussi leurs prolongements intra-parenchymateux. A côté de l'infiltration lymphocytaire la plus banale, on peut observer des lésions de type folliculaire siégeant surtout dans la zone adventitielle. Pas plus qu'avant l'ère de la streptomycine, nous ne pouvons préciser si de telles lésions sont de nature « angiogène » selon l'expression de Laignel-Lavastine et Liber ou si au contraire elles se constituent par migration des B. K vers les espaces vasculaires mieux oxygénés.

b) Les foyers intra-parenchymateux analogues à ceux de Rich et Mac Cordock se rencontrent avec moins de constance que ne le laissent supposer les travaux des auteurs américains. Nous avons observé des tubercules macroscopiques caséifiés soit dans la région sous-corticale du cerveau, soit plus souvent (4 malades) dans le plancher du III^e ventricule : cette dernière localisation semble avoir une très grande importance. Quelquefois, la lésion tuberculeuse est microscopique, formée d'un ou de plusieurs nodules épithélioïdes. Il est impossible de préciser ici la date d'apparition de ces foyers ; sont-ils antérieurs, contemporains ou secondaires à la pie-mérite ? Voilà un point évidemment fondamental qui, s'il était élucidé, simplifierait grandement la discussion pathogénique.

B) LES FAITS EXPÉRIMENTAUX sont également à retenir : la tuberculisation des centres nerveux du cobaye est en effet identique à celle de l'homme. Deux notions nous paraissent cependant revêtir une importance toute particulière :

- l'absence de lésions spécifiques des plexus choroïdes et la rareté des lésions banales à leur niveau (1 cas sur 9) ;
- la prédominance de l'infiltration au niveau des espaces péri-vasculaires qui se retrouve très précocement.

Ces deux notions se conçoivent aisément si l'on envisage le mode d'infestation des méninges qui se fait ici par voie liquidienne. Les plexus sont simplement baignés par un L. C. R. bacillifère et ne peuvent

être atteints par voie hémotogène donc de façon massive. De même l'atmosphère péri-vasculaire doit être envahie primitivement par les B. K. et non pas de dedans en dehors. A partir de ces espaces péri-artériels, il est probable que les germes gagnent les centres nerveux, soit en traversant la paroi des vaisseaux comme il est classique de l'admettre soit peut-être en restant extra-pariétaux et en suivant seulement les gaines conjonctives. Cette dernière opinion basée seulement sur une impression histopathologique nous paraît cependant soutenable et conforme à la réalité.

C) CONCLUSIONS PATHOGÉNIQUES.

La *conception hémotogène* de la tuberculose méningée garde évidemment un certain nombre d'arguments en sa faveur.

La tuberculisation massive des plexus choroïdes que nous avons observée une fois au cours d'une granulie et chez une autre malade associée à des lésions vasculaires diffuses très importantes paraît incontestablement d'origine hémotogène.

Pour les autres formes, plusieurs points restent dans l'ombre qui méritent d'être discutés :

1) Les tubercules caséifiés ont un âge qui, avons-nous dit, ne peut être précisé. Il est cependant remarquable qu'à quatre reprises leur localisation ait été le plancher du III^e ventricule, au contact de l'arachnoïdite de base. La prédominance de cette dernière dans la grande majorité des cas ne peut être mise en doute. Est-elle précisément secondaire à un ensemencement méningé local à partir du tubercule sus-jacent, qui serait un véritable foyer de Rich ? Cela nous paraît difficile à admettre, puisque Rich et Mac Cordock eux-mêmes, n'ont pas signalé un tel siège comme étant une localisation élective de lésions focales. Nous pensons plutôt que le tubercule s'est formé secondairement, peut-être autour d'un infiltrat d'origine vasculaire, et que sa situation basale dépend de la caséose sous-jacente. Quant aux formations nodulaires microscopiques, elles siègent toujours au contact d'une atteinte lepto-méningée et paraissent correspondre à des lésions récentes donc secondaires.

2) Les lésions vasculaires sont beaucoup plus difficiles à interpréter. Il s'agit en effet de savoir si les B. K. traversent les parois vasculaires de dedans en dehors ou de dehors en dedans. Dans le premier cas, la dissémination se ferait incontestablement par voie hémotogène. Dans le second cas, cette hypothèse n'est pas exclue à la condition toutefois que soit admise la théorie virale de Mazet. Nous n'avons évidemment aucun préjugé contre cette dernière, mais nous devons juger ici d'après ce que nous avons observé.

Le fait le plus tangible est la constatation de lésions folliculaires dans l'adventice des vaisseaux méningés, soit spinaux, soit encéphaliques. Si l'on admet l'existence de véritables « bourgeons » issus de

ces derniers et dont Peron a déjà décrit la formation, il est facile de concevoir de telles images. Logiquement, l'antibiotique diffusant par voie vasculaire s'attaque d'abord aux lésions de la zone interne du vaisseau ce qui explique l'absence de germes à ce niveau, et progresse peu à peu vers l'extérieur. Malheureusement, il se heurte vite à une fibrose sous-endothéliale dont l'évolution chronique est responsable (Doniach) et son action périphérique est ainsi limitée. Cette conception, si elle est exacte est encore un argument en faveur de la théorie hémotogène. On peut cependant lui opposer une autre conception qui consiste à dire : « les lésions vasculaires se constituent de dehors en dedans ». Pourquoi, en effet, si l'exsudat pie-mérien est d'origine vasculaire n'y a-t-il pas en quelque sorte continuité entre le « halo » lymphocytaire adventiciel et l'exsudat lepto-méningé diffus : il semble exister une scission entre eux. Mazet invoque alors un regroupement des cellules de l'infiltrat dans l'atmosphère péri-vasculaire mieux oxygénée : cette hypothèse ne permet cependant pas de préciser si les lésions de l'adventice se forment de dehors en dedans ou en sens inverse. La discussion pourrait ainsi se poursuivre indéfiniment. Pratiquement, il est impossible de conclure.

La conception de Rich et Mac Cordock garde aussi en sa faveur des arguments de valeur que nous connaissons déjà et qui sont faits surtout des imperfections de la théorie hémotogène. Les tubercules parenchymateux, mis à part ceux de la base dont le rôle déterminant peut être mis en doute, se retrouvent dans un certain nombre de cas. Peut-être sont-ils les responsables de l'ensemencement cisternal que nous avons vu si fréquent ? C'est, en tous cas, une conception tout à fait séduisante à laquelle nous ne saurions rien ajouter.

La conclusion du problème pathogénique nous échappe encore. La seule impression qui ressorte de nos constatations est que, très probablement, la tuberculose méningée n'est pas *une*, mais reconnaît au moins deux mécanismes de constitution.

L'origine hémotogène au sens classique du terme peut garder des partisans. Elle est indéniable dans les atteintes massives des plexus choroïdes. Mis à part ce cas, d'ailleurs rare, il est impossible de faire la part de ce qui revient à l'invasion liquidienne et à l'invasion vasculaire.

Les lésions expérimentales ressemblent beaucoup à celles de l'homme. Faut-il en tirer un argument en faveur de la conception de Rich et Mac Cordock ? Nous ne le pensons pas. Bien au contraire, on doit y puiser la possibilité d'une conclusion éclectique. En effet, que les bacilles de Koch arrivent aux méninges par voie sanguine ou par voie liquidienne leur destinée est toujours de diffuser à toute la surface du névraxe et à l'intérieur même de ce dernier. Cette dissémination ne peut se réaliser que par l'intermédiaire des vaisseaux. Dans la première éventualité, les B. K. sortent de ceux-ci et envahissent les centres nerveux. Dans la deuxième, ils peuvent pénétrer d'abord dans la lumière

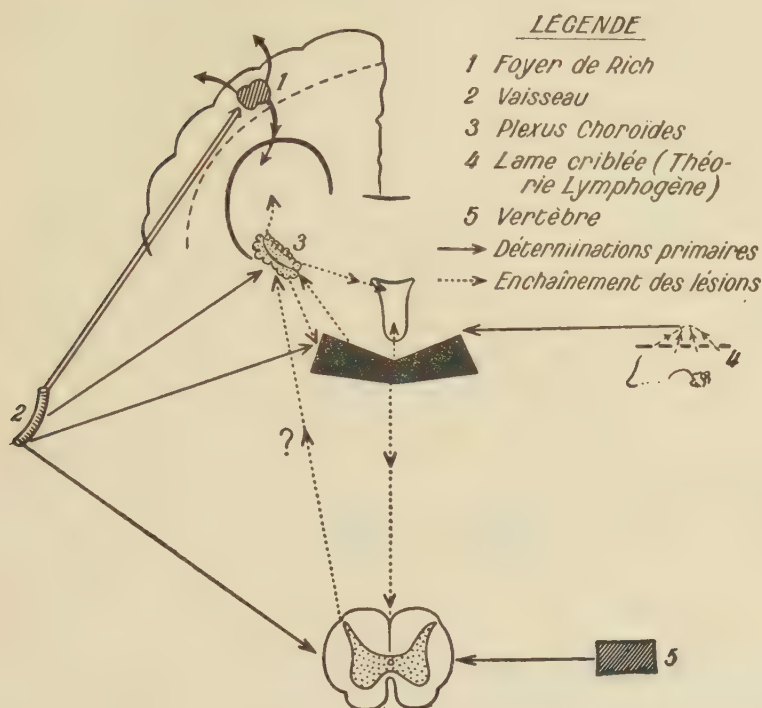


Fig. 71. — Schéma exprimant les conceptions pathogéniques classiques et l'enchaînement des lésions dans la tuberculose méningée.

vasculaire et en ressortir secondairement, ou plus simplement, suivre les gaines péri-artérielles et péri-veineuses ; c'est par elles en définitive qu'ils atteignent le même but. De toutes façons, l'étude du problème vasculaire ne peut faire progresser l'étude pathogénique car dans un cas comme dans l'autre les aspects histopathologiques sont pratiquement identiques, traduisant l'existence d'un mécanisme univoque dans la diffusion des lésions.

L'envahissement initial des méninges reste le seul processus encore discutable. Nous ne pouvons conclure à la plus grande fréquence de la voie hématogène ou de la voie liquidienne. Cette question a d'ailleurs un intérêt relatif puisque la streptomycine diffuse dans le sang et peut donc toujours atteindre, quelle que soit la théorie admise, *les lésions fondamentales péri-vasculaires*, à la condition d'être administrée suffisamment tôt.

QUATRIÈME PARTIE

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

CHAPITRE I

ETUDE PRONOSTIQUE

Les résultats du traitement, les éléments de pronostic que l'on peut déduire de leur interprétation retiendront peu notre attention. Les conclusions pronostiques basées sur une statistique sont intéressantes à envisager d'un point de vue global, il est bien évident cependant qu'elles gardent ainsi tout leur mystère. L'étude anatomo-clinique qui précède serait en partie inutile si elle ne permettait pas d'interpréter de façon précise les résultats du traitement streptomycinique. Nous devons donc nous attacher à mettre en évidence les éléments de gravité du pronostic ; l'explication des résultats sera peut-être plus difficile.

Ce travail serait incomplet s'il n'envisageait certains problèmes thérapeutiques. Sans prétendre aborder ces derniers de façon très détaillée, il nous paraît cependant indispensable d'exposer quelques déductions précises. Les constatations anatomo-cliniques qui précèdent nous les ont seules dictées.

I. — Exposé des résultats

Nous avons déjà donné les chiffres globaux exprimant le pourcentage de guérisons et d'échecs enregistrés chez nos malades, leur étude plus attentive va nous permettre d'apporter des notions plus précises sur les éléments du pronostic. Pour cela, il est nécessaire de distinguer :

1° *Les résultats selon l'âge.* Nous envisagerons très schématiquement et de façon peut-être artificielle quatre grandes périodes.

Deux notions sont nettement exprimées par le tableau suivant :

Résultats selon l'âge des malades			
Age	Guérisons	Décès	Malades en cours de traitement
de 0 à 3 ans	1	6	
de 3 à 15 ans	7	10	
de 15 à 21 ans	6	20	1
adultes	11	37	1

— la période la plus favorable est certainement celle de l'enfance puisque entre 3 et 15 ans on observe pratiquement un nombre égal de guérisons et de décès ;

— par contre, toutes les autres périodes de la vie paient un lourd tribut à la tuberculose méningée. Le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans réagissent mal au traitement, chez les adolescents et les adultes, la mortalité est peut-être un peu moins élevée mais reste cependant de l'ordre de 77 %.

2° Les *résultats selon la précocité du traitement*. Tous les auteurs sont d'accord pour penser que la précocité du diagnostic, et par conséquent du traitement, a une influence particulièrement favorable sur l'évolution de la maladie.

Chez 80 de nos malades, nous avons pu fixer, assez approximativement, le délai écoulé entre le début apparent du syndrome méningé et le début de la streptomycinothérapie. Voici exprimés les résultats de cette enquête :

Temps écoulé	Guérisons	Décès	Malades en cours de traitement
moins de 5 jours	4	3	
de 5 à 10 jours	14	24	1
de 10 à 15 jours	2	7	
de 15 à 20 jours	1	14	
de 20 à 30 jours	0	10	

Ils sont particulièrement démonstratifs, la proportion des succès allant en décroissant alors qu'augmente le nombre de jours écoulés avant la mise en œuvre de la thérapeutique.

3° *Les résultats selon les manifestations associées.* Nous ne tiendrons surtout compte que des méningites tuberculeuses associées à une granulie, cette dernière pouvant être antérieure, et parfois guérie, ou contemporaine de la détermination méningée. Les données de notre statistique sont ici encore particulièrement nettes : 25 malades ont présenté une telle association ; quatre d'entre eux ont guéri, vingt sont morts, le dernier est encore en cours de traitement. Il est inutile d'insister davantage sur cette notion désormais classique : la gravité du pronostic des méningites survenant au décours ou dès le début d'une tuberculose miliaire. Un fait cependant mérite d'être noté : la piemérite contemporaine de la granulie n'est pas toujours grave ; au contraire, nous avons l'impression que sa guérison peut être alors plus facilement obtenue ; la gravité est surtout l'apanage des formes apparues au cours d'une miliaire déjà traitée ou des formes dont le diagnostic a été tardif. Nous ne saurions donc trop conseiller le contrôle systématique immédiat du L. C. R. en présence de toute image de miliaire pulmonaire.

Parmi les autres éléments d'ordre étiologique susceptibles d'assombrir le pronostic, signalons également :

— *la grossesse* : douze de nos malades ont présenté une atteinte méningée en période de gravidité. Dix sont mortes, une est encore en traitement, une seule a guéri ; chez cette dernière d'ailleurs la tuberculose méningée n'est apparue que deux mois après l'accouchement ;

— *la rougeole*, complication intercurrente banale n'a été observée qu'une fois. Il s'agissait d'un enfant de 4 ans, dont l'état clinique et liquidien s'était très amélioré au bout de cinq mois de traitement. L'amélioration était telle que cet enfant se levait, marchait, et a été ainsi en contact avec des rougeoleux. Une éruption morbillieuse apparut alors et, en même temps que la cuti-réaction tuberculinique redevenait négative, une rechute méningée fébrile se manifestait, entraînant la mort en moins de quinze jours. De ce cas isolé, on ne peut tirer de conclusions formelles ; d'ailleurs le contrôle nécroscopique a permis de constater une atteinte méningo-diencephalique sans doute antérieure à la rougeole. Il s'oppose cependant à l'observation rapportée par Tapie, Laporte, Monnier et Mlle Gontier, dont l'évolution ne fut pas influencée de façon défavorable.

4° *Les résultats selon la détermination anatomo-clinique prédominante.* Plus que des constatations d'ensemble, nous devons tenir compte ici, essentiellement, de la localisation précise de l'atteinte tuberculeuse et en particulier des déterminations méningo-encéphaliques.

Voici tout d'abord, nos résultats statistiques, exposés après répartition des malades en trois groupes :

Déterminations anatomo-cliniques	Guérisons	Décès	Malades en cours de traitement
Méningo-encéphalites.	11	61	2
Méningo-myélites.	5	11	
Pas de détermination névrauxique ; syndromes méningés isolés.	9	1	

Ainsi s'exprime la haute gravité de l'atteinte névrauxique au cours de la tuberculose méningée. Ce fait est encore plus net si nous précisons que le seul malade qui n'avait présenté aucune détermination encéphalo-médullaire était atteint de granulie : la mort est due chez lui à une complication de cette dernière, en l'occurrence un pneumothorax suffocant.

Ce sont surtout *les formes méningo-encéphaliques* qui revêtent une extrême gravité. Quelques précisions s'imposent à ce sujet, nous avons déjà vu en effet combien était polymorphe le groupe des déterminations méningo-encéphaliques. Chacune de nos observations peut être rangée dans l'une des formes anatomo-cliniques que nous venons de différencier, soit parce que l'atteinte méningo-encéphalique qu'elle comporte reste très localisée, soit parce que chez elle, l'atteinte d'une région ou d'une zone est prépondérante. Ainsi, nous pouvons distinguer :

a) les méningo-névrites pures : 7 cas, 5 guérisons, un décès et un traitement en cours ;

b) les méningo-corticites pures : 5 cas, 4 guérisons ; un malade est encore en cours de traitement ;

c) *les atteintes de la base* ; ce groupe est le plus vaste puisqu'il comprend 60 malades. Nous y englobons non seulement les méningo-diencéphalites isolées mais encore les formes où s'intriquent la souffrance bulbaire, l'hydrocéphalie et l'atteinte hypothalamique, conséquences directes ou indirectes de la caséose basale. Il est alors difficile de localiser de façon précise l'origine de la symptomatologie encéphalique. Parmi ces 60 malades, 58 sont morts, 2 seulement ont guéri.

d) Les atteintes plexuelles massives et isolées : 2 cas, 2 décès ; de telles formes ne se différencient d'ailleurs pas des précédentes sur le plan clinique.

Tous ces résultats se trouvent schématisés dans le tableau suivant :

Déterminations anatomo-cliniques	Guérisons	Décès	Malades en cours de traitement
Méningo-névrites.	4	1	1
Méningo-corticites.	5		1
Tuberculose choroïdienne isolée.		2	
<i>Caséose basale avec :</i>			
Diencephalite	2	58	
Souff. bulbaire			
Hydrocéphalie			
Pronostic d'après la détermination encéphalique			

Il est aisé de mettre en évidence d'après ces résultats la haute gravité pronostique de l'atteinte basale dont l'arachnoïdite caséuse constitue l'élément primordial ; autour d'elle gravitent en effet la participation diencephalique, la distension ventriculaire et la souffrance du tronc. Nous les retrouverons dans l'interprétation des échecs de la streptomycinothérapie.

II. — Eléments du pronostic

Ils découlent logiquement de l'exposé qui précède et nous n'insisterons donc pas sur certains d'entre eux. Les plus importants en effet sont ceux qui permettent de dépister ou de préciser du vivant du malade une participation névraxique et en particulier une atteinte méningo-encéphalique. Il semble préférable de les classer en deux grands groupes.

1° *Les éléments généraux.* Ils sont fixés par :

a) l'âge des malades ; les deux âges extrêmes de la période au cours de laquelle peut survenir une méningite tuberculeuse sont ceux qui paient le plus lourd tribut à la maladie. En faisant abstraction des rares tuberculoses méningées du vieillard, ce sont celles du nourrisson et de l'adulte qui réagissent le moins bien à la streptomycinothérapie, chez l'enfant par contre les résultats enregistrés sont nettement plus favorables. Nous verrons plus loin quelle interprétation on peut en donner ;

b) la coexistence ou la précession d'une dissémination tuberculeuse exprimée par une miliaire pulmonaire. Cette dernière est en elle-même un facteur de gravité. Peut-être sa guérison antérieure à l'éclosion de la pie-mérite implique-t-elle d'autre part une streptomycino-résistance des germes ;

c) la précocité du traitement : passé un délai de dix jours, entre

son instauration et l'apparition des premiers symptômes, il semble que les chances de guérison soient considérablement diminuées. La même impression ressort d'ailleurs de notre expérimentation.

2° Les *éléments anatomo-cliniques*. Plus difficiles à déterminer, ils sont essentiellement de quatre ordres :

a) les éléments d'ordre clinique. L'étude minutieuse de la symptomatologie nous fait suspecter en effet dans un grand nombre de cas une atteinte du névraxe, une méningo-myélite grave s'exprime toujours cliniquement. En ce qui concerne la participation encéphalique, nous n'avons pas besoin de revenir sur la gravité des manifestations diencéphaliques et bulbaires. Ces dernières surtout sont l'annonce d'une issue fatale certaine et souvent très proche. Rappelons aussi le syndrome suraigu, décrit par Sédallian et ses collaborateurs, contre lequel la thérapeutique paraît d'emblée inactive. Mais contrairement à la myélite tuberculeuse, l'atteinte encéphalique peut rester longtemps latente ; c'est la raison pour laquelle on doit s'attacher à trouver d'autres éléments de diagnostic plus précoces et plus sensibles dont la valeur n'est d'ailleurs pas toujours absolue ;

Nous avons déjà mentionné la fidélité de la chute des chlorures en tant qu'élément de gravité. Elle est en effet pratiquement constante dès le début de la maladie et joue alors un rôle important dans l'élaboration des diagnostics difficiles. Par la suite, on assiste quelquefois à sa remontée dans les formes d'évolution favorable. La chlorurorachie peut cependant rester basse (aux environs de 6 gr ou au-dessous) : une telle éventualité ne fait jamais défaut dans les cas où survient une évolution inexorable ; comme Tapie, nous tendons à la considérer comme l'indice humoral très précoce, et peut-être le plus fidèle, d'une atteinte végétative probablement diencéphalique.

b) les éléments radiologiques. Ils traduisent de façon parfaite les perturbations de l'hydraulique du L. C. R. : l'hydrocéphalie et sa cause déterminante la plus fréquente, le blocage de la base. La ventriculographie ou l'encéphalographie gazeuse sont cependant, à elles seules, incapables de renseigner sur l'évolutivité des lésions ou sur le caractère compensé des troubles mécaniques. Nous avons observé quelques guérisons alors que persistait une hydrocéphalie ; leur valeur est donc plus théorique que réelle ;

c) les éléments ophtalmoscopiques. Leur valeur pronostique n'a pas toujours été constante jusqu'ici. L'existence de fonds d'yeux paradoxalement normaux dans des cas où l'atteinte méningo-encéphalique était cependant affirmée est en effet une des notions fondamentales qui ressort des cas que nous avons suivis. Nous avons envisagé les causes de cette carence : l'arachnoïdite de base, elle-même facteur d'H. I. C., peut se prolonger jusque dans les canalicules optiques ; par comblement de ces derniers ou par un mécanisme de symphyse triméningée (Dupuy-Dutemps), elle gêne alors la transmission de l'hyperpression encéphalique et la papille garde, au moins pendant un certain

temps, un aspect strictement normal. Il est donc impossible de baser un pronostic favorable sur la constatation d'un fond d'œil normal, peut-être même ce dernier, coexistant avec des symptômes radio-cliniques d'H. I. C. serait-il un facteur de plus haute gravité puisqu'il exprime une diffusion antérieure très importante de l'atteinte arachnoïdienne cisternale.

L'œdème ou la stase papillaire conservent, bien entendu, toute leur valeur indicatrice, en particulier s'ils apparaissent en cours de traitement ou en fin d'évolution ; au début, ils peuvent n'être que la traduction d'un processus inflammatoire généralisé dont la disparition est habituelle ;

d) les éléments E. E. G. : leur valeur pronostique est au moins aussi importante que leur valeur diagnostique et découle des constatations que nous avons exposées antérieurement. Cette étude est, peut-on dire, entièrement nouvelle, puisque les résultats de l'E. E. G. au cours de la tuberculose méningée ont été rapportés seulement chez l'enfant (Chaptal et Passouant). Il convient donc non seulement de fournir les preuves de sa valeur pronostique mais encore de les étayer sur des arguments tirés de confrontations anatomo-radiologiques. En dehors des tracés de début et des tracés de fin de poussée évolutive qui indiquent la stabilisation ou la guérison de l'atteinte encéphalique, deux types d'anomalies électriques présentent une valeur pronostique : les tracés de méningo-corticate et ceux de méningo-dencéphalite.

— La méningo-corticate nous a paru cliniquement curable, dans sa forme pure. Dix tracés de cet ordre ont été enregistrés ; sept de ces malades ont guéri, trois sont morts.

— La méningo-dencéphalite a été électriquement diagnostiquée chez 21 sujets : 19 sont morts, deux sont vivants.

Ces résultats sont encore plus démonstratifs si l'on précise que sur les dix cas de méningo-corticate six seulement ont présenté un tracé absolument pur ; tous ont guéri. Les quatre autres malades, après une phase de souffrance corticale, ont eu un tracé de méningo-dencéphalite au cours d'un enregistrement ultérieur. Trois d'entre eux sont morts ; chez le quatrième, seul survivant, la souffrance basale ne s'était manifestée qu'à l'hyperpnée.

Il y a donc opposition formelle du point de vue pronostique entre méningo-corticate et méningo-dencéphalite. Cette dernière seule, étant donné sa gravité, mérite quelques éclaircissements. Il est facile de vérifier anatomiquement l'existence d'une atteinte basale. Pour aussi évocateurs qu'ils soient, les tracés qui l'expriment doivent bien entendu être confrontés avec des données précises anatomiques ou du moins radiologiques. Nous nous sommes donc attaché à la mise en évidence de ces renseignements indispensables sans lesquels l'E. E. G. n'aurait qu'une signification limitée. Voici les résultats de nos investigations chez seize malades, adolescents ou adultes pour la plupart, ayant présenté un tracé de souffrance basale.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES TRACÉS E. E. G. DE SOUFFRANCE BASALE

Identité	Conditions d'apparition du tracé de souffrance basale	Date de constatation du tracé de souff. basale	Eléments de confrontation		Evolution
			Radiologiques	Anatomiques	
P. R. 24 ans	spontané	1 ^{er} mois	Syndrome de Cairns		Disparition du tracé de S. B. Guérison
T. H. 14 ans	par hyperpnée	2 ^e mois	Hydro-céphalie communicante		Disparition de la souff. basale Evolution vers synd. adiposo-génital
A. I. 21 ans	spontané	1 ^{er} mois		Méningo-diencephalite Tuberculome de l'hypothalamus	Décès au 2 ^e mois
A. Y. 20 ans	spontané	2 ^e mois	Syndrome de Cairns		Crises de tétanie Décès au 3 ^e mois
B. C. 18 ans	spontané	10 ^e mois	Syndrome de Cairns	Arachnoïdite cicatricielle de la base avec pseudo-kyste de la fosse postérieure	Disparition de la S. B. Décès par engagement occipital au 18 ^e mois
B. R. 14 ans	spontané	1 ^{er} mois	Syndrome de Cairns		Décès au 4 ^e mois

Ainsi parmi les deux cas de guérison figure l'observation dans laquelle la méningo-diencephalite s'exprimait seulement à l'hyperpnée. Dans l'autre cas, le tracé E. E. G. a été enregistré dès le début de la maladie, au moment même où étaient faites les constatations radiologiques. Il est donc possible que la thérapeutique ait agi ici de façon suffisamment précoce pour enrayer un processus de souffrance basale purement fonctionnel ou qui du moins n'était pas encore arrivé au stade d'irréversibilité. Parmi les quatorze décès, tous ont été l'objet de vérifications : il s'agit soit de constatations radiologiques affirmant l'existence d'un blocage basilaire par arachnoïdite caséuse, soit de constatations nécropsiques, beaucoup plus instructives. Elles montrent en effet constamment des lésions d'arachnoïdite fibro-caséuse cisternale et une infiltration des centres diencephaliques avec images de périvasculature. Il est fréquent d'observer aussi des lésions tuberculeuses spécifiques de l'hypothalamus. Nous avons trouvé à trois

CONFRONTATION DES DOCUMENTS ANATOMO-RADIOLOGIQUES

Identité	Conditions d'apparition du tracé de souffrance basale	Date de constatation du tracé de souffrance basale	Eléments de confrontation		Evolution
			Radiologiques	Anatomiques	
B. R. 22 ans	spontané	2 ^e mois	Syndrome de Cairns	Hydrocéphalie tuberculome ; hypothalamique	Décès au 3 ^e mois
C. E. 25 ans	spontané	8 ^e mois			Décès au 10 ^e mois
C. J.-M. 26 ans	spontané	4 ^e mois		Hydrocéphalie ; méningo-diencephalite	Décès au 4 ^e mois
J. J. 49 ans	spontané	3 ^e mois	Syndrome de Cairns	Méningo-diencephalite	Décès au 4 ^e mois
N. A. 23 ans	par hyperpnée	4 ^e mois			Décès au 5 ^e mois
S. D. 21 ans	spontané	5 ^e mois		Méningo-diencephalite	Décès au 6 ^e mois
T. G. 8 ans	spontané	3 ^e mois	Syndrome de Cairns	Tuberculome hypothalamique	Décès au 4 ^e mois
R. E. 20 ans	spontané	5 ^e mois	Syndrome de Cairns	Hydrocéphalie ; méningo-diencephalite	Crise de tétanie ; Décès au 5 ^e mois
V. G. 21 ans	spontané	6 ^e mois		Méningo-diencephalite	Décès au 7 ^e mois
P. R. 25 ans	spontané	3 ^e mois		Méningo-diencephalite	Décès au 3 ^e mois

reprises le plancher du III^e ventricule envahi par un tubercule caséeux. L'une de nos observations est en outre très évocatrice puisque le tracé de souffrance basale n'y a été enregistré qu'au bout de six mois d'évolution au moment même où apparaissait un syndrome de Cairns (obs. 11.741). Ces données ont d'autant plus de valeur qu'un tracé et une encéphalographie gazeuse antérieurs étaient restés absolument normaux. Le fait est donc indiscutable : *le tracé de souffrance basale correspond à des lésions d'arachnoïdite cisternale retentissant sur les centres diencephaliques sus-jacents*, soit par un processus de compression mécanique auquel l'hydrocéphalie associée participe, soit plus vraisemblablement par un processus lésionnel propagé par voie *vasculaire*. Peut-être même doit-on invoquer à son origine les altérations vasculaires agissant

directement ou par un phénomène d'ischémie. Quant au point de départ des anomalies électriques, il ne peut être que soupçonné ; Magoun et Moruzzi le situent dans la substance réticulée. La prédominance des lésions dans les citernes antérieures rend probablement compte de l'expression essentiellement frontale des anomalies électriques.

Nous connaissons cependant des exceptions à cette règle : le critère électro-encéphalographique peut être pris en défaut ; chez l'un de nos malades le tracé de souffrance basale n'a été enregistré que peu de temps avant la mort alors que des signes cliniques de diencéphalite (cachexie, tétanie) l'avaient précédée de plusieurs semaines. Ce fait mérite d'être simplement signalé sans cependant diminuer la valeur de la méthode.

III. — Interprétation des résultats

Les guérisons inattendues ou les causes de la mort ont toujours fait l'objet de discussions bien avant la streptomycine. Au début de ce travail, nous avons brièvement exposé l'essentiel de ces problèmes, nous les retrouvons ici : les succès et les échecs de l'antibiothérapie restent cependant d'interprétation particulièrement difficile. Nous essaierons de préciser notre opinion sur ce point, surtout en ce qui concerne les échecs et les causes de la mort. La découverte de ces dernières pourrait avoir en effet un retentissement considérable sur la conduite des traitements ultérieurs.

1° *Les guérisons.*

Nous avons antérieurement précisé leur pourcentage et les conditions dans lesquelles elles ont été obtenues. Dans la plupart des cas, le diagnostic de tuberculose méningée ne fait aucun doute : le contexte clinique et surtout l'examen bactériologique l'affirment. Sur le plan clinique nous accordons une grande valeur diagnostique aux manifestations de souffrance névraxique superposables en tous points à celle que l'on observe dans les cas mortels. Leur curabilité doit être mise à l'actif d'un traitement particulièrement précoce. Parfois cependant le syndrome méningé est isolé ; l'examen bactériologique peut faire défaut. De tels cas sont certes relativement rares ; ils s'observent surtout chez l'enfant. N'est-il pas alors possible de suspecter l'authenticité du diagnostic ? S'agit-il vraiment d'une tuberculose méningée au sens anatomo-clinique classique ou d'une atteinte spontanément curable ? La méningite séreuse de Lincoln est fréquente au cours de la primo-infection de l'enfant et dans certains états méningés ; même bactériologiquement confirmés, la guérison peut survenir sans traitement. Il est bien entendu que, dans ces derniers cas, ainsi que l'ont montré Mac Gregor et Green, l'évolution tardive n'est pas toujours favorable, une méningite tuberculeuse véritable pouvant apparaître ultérieurement. Debré, Brissaud, Mozziconacci et Renaux ont du reste adopté, comme il est logique, une attitude de pru-

dence extrême à ce sujet en soumettant au traitement intra-rachidien tous les cas de réaction méningée discrète survenus au cours des granulies. Sedallian, Maral et Exbrayat préconisent une ligne de conduite plus nuancée dans de semblables circonstances.

Le problème de la tuberculose méningée spontanément curable reste donc plus que jamais d'actualité. Des guérisons obtenues de façon spectaculaire et anormalement rapides chez deux de nos malades (un enfant et un adolescent) nous incitent à faire des réserves sur la nature de leur méningite.

Sur le plan général de l'interprétation des statistiques de guérison pourquoi ne pas invoquer la fréquence relative des réactions spontanément curables chez l'enfant ? Les meilleurs résultats de la streptomycinothérapie en pathologie infantile ne seraient alors qu'une apparence, du moins partiellement. Nous nous contentons de poser la question sans lui donner une réponse affirmative car, de toute évidence, l'enfant possède un système vasculaire beaucoup plus souple que celui de l'adulte, permettant une meilleure diffusion de l'antibiotique ; la tendance à la cicatrisation rapide de n'importe quel processus inflammatoire est chez lui bien classique, et il se distingue par là non seulement de l'adulte, mais encore du nourrisson chez lequel l'infection prend vite l'allure d'une dissémination.

De toutes façons, les formes méningées pures dont nous avons signalé la rareté évoluent vers la guérison anatomique (Et. Bernard, Bouvrain, Mlle Lotte et Renault), Luzzatto parle même de « *restitutio ad integrum* » et cite un cas de cet ordre vérifié par Raso et Braibanti. Nous ne pensons pas que l'on doive obligatoirement les assimiler aux méningites séreuses.

Six de nos malades guéris conservent une arachnoïdite spinale, vérifiée radiologiquement. Sa latence est absolue dans 2 cas. Elle se manifeste chez les autres par des troubles moteurs. De même chez certains sujets persiste une pâleur papillaire traduisant l'existence d'une arachnoïdite optique. L'arachnoïdite de base et l'hydrocéphalie peuvent-elles aussi disparaître ou évoluer vers la cicatrisation ? Les constatations anatomiques faites dans un cas tendraient à nous le faire supposer, mais chez les sujets guéris nous n'avons pas voulu pratiquer d'encéphalographie gazeuse de contrôle. Seul un malade a fait l'objet d'une telle exploration, son hydrocéphalie antérieure persistait inchangée. En l'absence de documents plus nombreux, il est impossible de conclure sur l'avenir des lésions basales.

L'arachnoïdite tuberculeuse séquellaire peut donc reconnaître diverses localisations. Les lésions cisternales elles-mêmes, les plus importantes, perdent parfois tout caractère évolutif, du moins cliniquement, ce qui ne signifie pas qu'elles soient alors incapables de provoquer des manifestations neurologiques. Les séquelles arachnoïdiennes sont-elles purement cicatricielles ? Sont-elles représentées par des foyers enkystés au sein desquels se cantonnent des B. K. momentanément inactivés ? On

ne saurait le dire, bien que nous soyons enclin à considérer cette seconde hypothèse comme plus vraisemblable, par analogie avec l'évolution générale des processus anatomiques tuberculeux. Il faut alors admettre que toute séquelle, latente ou évidente, n'est pas grave en elle-même par les manifestations neurologiques qu'elle entraîne (nous verrons plus loin cependant qu'il n'en est pas toujours ainsi) ; le danger est dans la reprise évolutive et surtout dans la rupture de ces foyers caséux résiduels « en sommeil » (Sedallian) susceptibles de provoquer un réensemencement des espaces arachnoïdiens. Nous ne pouvons exactement dire quelle serait alors l'action de la streptomycine dans de telles rechutes tardives.

2° Les échecs de la streptomycine : les causes de la mort.

Ils imposent une explication, encore incomplète certes, mais que doivent faciliter les notions anatomiques et physiopathologiques antérieurement exposées. C'est peut-être là une des acquisitions les plus évidentes de l'antibiothérapie : les causes de la mort dans la tuberculose méningée perdent une partie de leur mystère. Notons aussi que dans beaucoup de cas, l'issue fatale se réalise par un mécanisme dont la fréquence était ignorée avant l'ère de la streptomycine.

D'après le tableau récapitulatif, il est aisé de constater que les formes mortelles sont essentiellement les déterminations méningo-encéphaliques. Les causes de la mort sont donc faciles à établir et semblent être de deux ordres : l'atteinte des centres vitaux diencéphaliques sous la dépendance de l'arachnoïdite caséuse de la base, l'atteinte des centres bulbaires et du tronc cérébral dont l'origine est plus discutable. Nous faisons abstraction des atteintes médullaires qui ne sont pratiquement pas mortelles mais évoluent souvent vers une souffrance bulbaire. S'agit-il alors de l'extension ascendante d'un processus myélitique réalisant un véritable syndrome de Landry ? C'est possible, à moins que des lésions arachnoïdiennes cervicales ne coexistent avec une localisation plus basse, et ne se comportent alors exactement comme une formation kystique de la fosse postérieure enserrant le bulbe dans un étai. Une troisième hypothèse consisterait à assimiler l'engagement bulbaire de ces malades à celui que l'on observe au cours des malformations rachidiennes congénitales. Ces dernières, et en particulier, la malformation d'Arnold Chiari s'accompagnent toujours, ainsi que nous l'avons montré avec Cl. Gros, d'une arachnoïdite spinale favorisant la fixation en position anormale de l'axe médullaire. C'est là évidemment une simple supposition à laquelle nous ne pouvons apporter de preuve tangible.

De toutes façons *c'est l'arachnoïdite caséuse de la base qui reste la grande responsable des échecs de la streptomycinothérapie.* Elle constitue un obstacle anatomique qui rend illusoire toute pénétration de l'antibiotique au sein des foyers cisternaux ; il s'agit donc d'une pseudo-streptomycino-résistance.

Il est plus difficile d'interpréter le mécanisme intime de la mort. Nous avons été frappé de la constance des signes végétatifs à la phase

terminale et comme nous l'avons déjà précisé avec le Professeur Janbon et L. Bertrand, la mort dans la tuberculose méningée est une mort végétative. D'un point de vue analytique, nos observations peuvent se répartir en trois groupes :

a) *Les méningo-diencephalites pures* dont les caractéristiques sont désormais bien connues. Quatorze cas mortels correspondent à une telle entité anatomo-clinique. L'hydrocéphalie est ici contingente et reste toujours compensée.

b) *Les syndromes de souffrance bulbaire ou plus exactement du tronc cérébral.* L'étroite interdépendance des centres végétatifs intra-axiaux ne permet pas une nette différenciation de leurs caractères cliniques. Les tracés électriques sont cependant normaux dans ces cas ; le L. C. R. est lui-même souvent normalisé, il y a une hydrocéphalie décompensée. Le contrôle anatomique peut révéler l'existence d'une arachnoïdite kystique de la fosse postérieure, l'étage méningo-diencephalique est indemne. De tels cas sont rares : nous en comptons sept, tous mortels.

c) *Les états mixtes* les plus nombreux associent sur le plan clinique, mais aussi anatomiquement, les caractéristiques des deux syndromes précédents.

En présence de tels faits, comment envisager le mécanisme intime du processus mortel ? Il est difficile d'attribuer à tel ou tel syndrome une origine précise. L'aspect du L. C. R., le critère électro-encéphalographique, l'allure même des manifestations cliniques, et surtout les constatations anatomiques nous autorisent cependant à concevoir deux origines : l'atteinte inflammatoire des centres vitaux et leur souffrance mécanique. Les atteintes diencephaliques sont indiscutablement d'ordre inflammatoire, au contact de l'arachnoïdite cisternale ; nous ne pensons pas en effet que l'hypovascularisation des centres hypothalamiques soit suffisante pour entraîner des lésions mortelles, malgré l'intensité des altérations vasculaires et surtout parce qu'il existe des lésions tuberculeuses spécifiques à ce niveau. Plus discutable est l'origine de la souffrance du tronc. Nous avons vu qu'il pouvait s'agir soit, rarement, d'une atteinte inflammatoire (obs. 12.361), soit, surtout, d'une souffrance d'origine mécanique. Cette dernière résulte de la compression de la tige au cours des engagements chroniques, eux-mêmes secondaires à une décompensation de l'hydrocéphalie ou aux formations kystiques arachnoïdiennes postérieures. L'hydrocéphalie est une conséquence de l'arachnoïdite basale ; de même l'arachnoïdite kystique se forme le plus souvent par cicatrisation de lésions lepto-méningées de la fosse postérieure. Entre elles et les lésions cisternales, il y a sans aucun doute contiguité. Très accessoirement (obs. 11.523) la tuberculose choroïdienne, facteur d'hypertension intra-cranienne, peut seule entraîner un engagement occipital mortel.

La souffrance du tronc est donc essentiellement mécanique et se manifeste soit au niveau des centres supérieurs véritablement « enserrés

au collet » dans le foramen de Pacchioni, soit au niveau du bulbe comprimé dans le trou occipital.

De façon très schématique, on peut donc arriver à la conclusion suivante : la tuberculose méningée chronique entraîne la mort par deux mécanismes :

— *par extension du processus inflammatoire aux centres diencephaliques* et exceptionnellement bulbaires. Il s'agit alors surtout des méningo-diencephalites tuberculeuses.

— *par complication de nature purement mécanique*, apanage des formes prolongées, comme le Professeur Janbon et L. Bertrand l'ont récemment démontré ; ce sont alors les syndromes d'engagement. Les séquelles arachnoïdiennes même dépourvues de toute évolutivité restent donc d'un pronostic réservé.

La réalité semble moins schématique : nous avons vu en effet que les formes anatomocliniques aussi nettement tranchées sont rares ; *le plus souvent il s'agit d'un mécanisme mixte inflammatoire et mécanique*, le premier ayant sans doute une part prépondérante dans la responsabilité de la mort.

Ces notions ont une importance capitale. La première exprime l'inefficacité de la streptomycine, vérifiée expérimentalement, sur certaines atteintes névraxiques et confirme les résultats négatifs des dosages de l'antibiotique au sein du tissu nerveux (Baggenstoss). La seconde fait ressortir l'insuffisance du traitement dans un certain nombre de cas : il ne semble pas exagéré de dire que de tels malades meurent « guéris ». Peut-être alors devra-t-on envisager chez eux dans l'avenir un traitement complémentaire neuro-chirurgical.

Par leur confrontation enfin, ces notions imposent une conclusion fondamentale à laquelle aboutissent d'ailleurs toutes les recherches consacrées à la tuberculose méningée : *le rôle fondamental et l'extrême gravité de l'arachnoïdite de base.*

Peut-on, à l'issue de cette étude, se faire une opinion précise sur la streptomycino-résistance ? Nous manquons dans ce domaine d'éléments trop importants pour pouvoir donner un avis personnel. Rappelons cependant que la streptomycine n'atteint pas les centres nerveux, qu'elle arrive difficilement au sein des lésions cisternales sous-jacentes puisque les parois vasculaires se fibrosent et ne permettent pas une diffusion suffisante. Précisons que les voies d'introduction locale restent toujours insuffisantes. Ajoutons à cela enfin que du processus de cicatrisation peuvent résulter des perturbations mécaniques mortelles. On comprend alors sans peine l'opinion de Debré pour qui la streptomycino-résistance est avant tout un problème d'ordre anatomique.

CHAPITRE II

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Les problèmes thérapeutiques doivent constituer la conclusion logique de toute étude d'ensemble concernant la tuberculose méningée. Beaucoup de travaux leur ont été jusqu'ici consacrés ; la plupart ont sans doute le défaut de ne pas se baser sur des notions anatomo-cliniques suffisamment précises.

Il n'est pas dans notre intention de les envisager avec ampleur. En effet, la critique des traitements mis en œuvre depuis 1946, aussi bien antibiotiques que neuro-chirurgicaux, est extrêmement facile : il suffit d'enregistrer leurs résultats pour voir au moins l'ensemble de leurs défauts. Nous ne pensons pas d'autre part qu'il soit logique de proposer de nouvelles méthodes d'application sans l'appui de données expérimentales.

Ici encore, nous devons donc nous contenter d'envisager le problème thérapeutique à la lumière de nos constatations anatomo-cliniques, peut-être parviendrons-nous de la sorte à le juger impartialement et à préciser certaines notions dans le domaine des indications.

I. — Le traitement classique

Nous n'aborderons pas la discussion concernant les doses de streptomycine utilisées aussi bien par voie musculaire que par voie rachidienne. La tendance actuelle est, semble-t-il, aux doses modérées du moins par la voie locale. Il est évident que les fortes doses préconisées au début n'agissaient pas mieux que celles actuellement en vigueur.

Tous les auteurs sont désormais d'accord pour admettre la nécessité de la thérapeutique locale. Nous avons envisagé ses risques, ils paraissent minimes, comparés aux résultats définitifs, et d'ailleurs la

nature tuberculeuse des lésions arachnoïdiennes ne peut que bénéficier en fin de compte de la prolongation d'un traitement intrathécal.

Nous voudrions attirer l'attention sur un point de technique : Rivoire et Colleau conseillent l'emploi de solutions hypotoniques pour la dilution de la streptomycine à introduire dans les espaces arachnoïdiens. Avec cette méthode utilisée à la Clinique des Maladies Infectieuses, il semble en fait que les blocages rachidiens soient aussi fréquents qu'avec les solutions ordinaires.

En ce qui concerne l'arrêt du traitement, le problème s'avère aussi difficile que celui du diagnostic précoce. Le critère de normalisation du L.C.R. a certes une réelle valeur. Il peut cependant être pris en défaut et nous avons enregistré un grand nombre de reprises évolutives et surtout de syndromes végétatifs coexistant avec un L. C. R. pratiquement normal. Le fond d'œil, l'examen électrique sont sujets aux mêmes critiques. La clinique même est parfois trompeuse. Sans doute, un transit lipidolé ou une encéphalographie gazeuse seraient-ils capables d'apporter de plus grandes précisions ; malgré leur innocuité, ces explorations sont difficilement acceptées par les malades. En définitive, tout comme pour l'instauration du traitement, son interruption est soumise à la constatation d'un *faisceau de présomptions*. Une seule d'entre elles est sans valeur ; leur association par contre renforce l'impression de guérison. C'est ainsi que sur le plan clinique la normalisation de la vitesse de sédimentation (test d'ailleurs infidèle), la reprise de poids, sans excès faisant craindre une participation d'encéphalique, la disparition de tout signe neurologique évolutif, le retour des règles chez la femme doivent être exigés. Le L. C. R. normalisé, la constatation d'un tracé E. E. G. non perturbé ou comportant des séquelles mineures (les épreuves de sensibilisation prennent ici toute leur valeur), le fond d'œil normal ou seulement atrophique sont aussi de bons éléments.

Il est bien évident que l'existence de séquelles n'interdit pas l'arrêt du traitement. L'hydrocéphalie, l'atrophie optique, la surdité, le blocage spinal, sont compatibles avec la vie, par contre, la crainte de leur apparition ne doit pas influencer la ligne de conduite thérapeutique. Ainsi, chez l'enfant surtout, l'imminence d'une surdité ne peut constituer un obstacle à la poursuite de l'antibiothérapie.

En règle générale, le traitement streptomycinique doit être poursuivi de longs mois. Nous verrons plus loin quelle est notre règle de conduite à ce sujet.

II. — Les traitements adjuvants

Trois sortes de thérapeutiques complémentaires sont actuellement proposées : la chimiothérapie associée (acide paraaminosalicylique, sulfones...), l'administration de streptomycine autrement que par voie lombaire, les interventions neuro-chirurgicales. Ces dernières en sont d'ailleurs réduites le plus souvent à faciliter l'accession de l'antibiotique au

sein des lésions, elles ne sont donc en grande partie que des moyens de traitement local.

1° LA CHIMIOTHÉRAPIE COMPLÉMENTAIRE. — Elle comprend essentiellement l'acide paraaminosalicylique (P.A.S.) ; les sulfones sont moins employés. Cocchi propose encore la vitamine A ; ce dernier corps, en France du moins, n'a pas été systématiquement utilisé. Le P.A.S. d'emploi plus fréquent semble avoir deux ordres d'indication :

a) en cours de streptomycinothérapie il constitue un traitement adjuvant qui diminuerait, au moins théoriquement, la streptomycino-résistance ;

b) après l'arrêt de l'antibiothérapie, l'administration de P.A.S. peut servir de traitement complémentaire d'entretien.

Dans un cas comme dans l'autre il s'agit d'indications tout à fait secondaires.

2° L'INTRODUCTION DE LA STREPTOMYCINE AU CONTACT DES LÉSIONS. — Elle découle logiquement des constatations anatomiques. Leur prédominance au niveau des citernes basales d'une part et d'autre part le fait que la voie lombaire, distante de ces citernes, en est souvent séparée par un blocage spinal, sont les raisons pour lesquelles on a cherché depuis le début de la streptomycinothérapie à agir plus directement sur les déterminations arachnoïdiennes basales et encéphaliques en général. Pour y parvenir plusieurs voies ont été proposées :

a) *La voie sous-occipitale* à laquelle on reproche de favoriser la surdité est réservée pour la plupart des auteurs aux seuls cas où un blocage spinal contre-indique la voie basse. L'injection cisternale systématique ne présente aucun avantage sur la voie lombaire et se heurte en effet au même mur fibro-caséux de la base. De même, ainsi que nous l'avons déjà précisé, elle favorise certainement l'atteinte cochléaire. Il semble qu'à l'heure actuelle seuls Tapie et ses collaborateurs, après Stern et Rosin, restent partisans de la voie sous-occipitale systématique, du moins dans certains cas.

b) *La voie trans-sphénoïdale de Bériel*, la dernière entrée dans la pratique, est précisément préconisée par les mêmes auteurs toulousains avec, semble-t-il, des résultats très variables. Il est certain qu'elle permet l'introduction de l'antibiotique au contact même du foyer caséux le plus important : le foyer antérieur d'arachnoïdite basale. Peut-être est-elle alors plus efficace que les autres voies dont l'action est moins élective ? Nous n'avons qu'une expérience réduite de son emploi mais il semble qu'elle soit difficilement acceptée par les malades ; elle nécessite d'ailleurs une anesthésie préalable au penthotal. Son utilisation a été jusqu'ici trop discontinuée pour que l'on puisse avoir une opinion ferme sur son efficacité.

c) *La voie ventriculaire* impose déjà une intervention chirurgicale minime puisqu'elle nécessite la trépanation occipitale ou frontale (U.S.A.).

Nayrac, Laine, Fontan et leurs collaborateurs qui l'utilisent systématiquement considèrent cette voie comme la plus logique et de réalisation pratique très simple. En fait cette méthode comporte des avantages théoriques indiscutables. Elle permet en effet à l'antibiotique de baigner certaines lésions incriminées dans l'ensemencement méningé : celles des plexus choroïdes et des parois du III^e ventricule. Il convient cependant de souligner le caractère peu fondé d'une telle conception. Nous avons montré la participation toute relative des lésions choroïdiennes dans l'éclosion de la tuberculose méningée ; l'atteinte plexuelle est le plus souvent contingente. De même rien ne prouve que la streptomycine traverse ainsi les parois ventriculaires de dehors en dedans ; or les lésions de ces dernières se constituent certainement en sens inverse, de dedans en dehors. En ce qui concerne l'arachnoïdite cisternale, la voie ventriculaire ne l'atteint probablement pas mieux que les autres voies proposées. Nous devons encore signaler un autre fait dont la preuve est indéniable : le danger réel des injections intraventriculaires ; l'infiltration plexuelle à polynucléaires dont la streptomycine locale est certainement responsable, les hémorragies ventriculaires provoquées par les traumatismes des ponctions itératives en sont les principales conséquences. De tels faits nous laissent sceptiques sur l'efficacité et l'innocuité de la voie haute.

d) *La voie carotidienne* est théoriquement plus logique. Dos Santos l'a utilisée avec, semble-t-il, quelques succès. Lecuire, Maral et Exbrayat font état de certains cas ainsi traités. Peut-être s'agit-il là d'un traitement électif des lésions basales arachnoïdiennes et diencéphaliques. Nous n'avons qu'une expérience réduite de cette méthode dont nous essaierons dans un instant de fixer les indications.

e) *Les voies d'introduction neuro-chirurgicales* sont encore les moins utilisées bien qu'étant peut-être les plus efficaces. Préconisée par Cocchi qui emploie une double sonde de Diamond, par Cairns (tubes de polythène), en France par Feld (sonde unique pouvant emprunter plusieurs voies), l'irrigation des citernes de la base a eu jusqu'ici des résultats variables. Chez deux malades nous avons pratiqué l'irrigation continue des citernes basales à l'aide d'une sonde à demeure. Ces deux cas ont été des échecs presque immédiats. Il est vrai que nous avons utilisé des sondes de caoutchouc dans des conditions défavorables : il s'agissait de malades arrivés à la phrase préterminale de leur évolution ; une telle méthode constituait donc chez eux un pis-aller. L'injection unique de streptomycine en cours d'intervention n'a pas plus de succès.

Quelle que soit la voie d'introduction utilisée, aucune jusqu'ici n'a permis d'enregistrer des succès nombreux et indiscutables. Les unes comme la voie cisternale ou ventriculaire sont sans doute insuffisantes, peut-être même comportent-elles des dangers. Les autres peuvent faire parvenir la streptomycine de façon plus élective sur l'arachnoïdite cisternale, il y a intérêt alors à les utiliser très précocement avant que ne

se constituent des lésions hypothalamiques irréversibles : c'est là, pensons-nous, la principale condition de leur succès.

3° LES PROCÉDÉS NEURO-CHIRURGICAUX. — Mis à part ceux qui ont pour but l'introduction d'antibiotique, ils ne constituent que des palliatifs dont l'action bien souvent est seulement temporaire. Ainsi que le rappelle Feld, Broca écrivait déjà en 1896 : « Le drainage de l'hydrocéphalie aiguë n'est qu'un traitement palliatif ». L'idée de soulager les méningitiques est même plus ancienne puisqu'elle date de 1829 (Bricheteau), mais n'a jamais permis d'enregistrer des résultats favorables.

Depuis la streptomycine, le traitement neuro-chirurgical de la tuberculose méningée a été maintes fois reconsidéré. Il semble jusqu'ici avoir toujours été décevant, à plus ou moins longue échéance. Cairns, Smith se sont surtout attachés à la recherche de voies d'introduction logiques pour la streptomycine. En France, Feld, Klein et Lepintre, Paillas et Duplay ont effectué des tentatives de dérivation par différents procédés et en précisent les indications. Certains malades de la Clinique des Maladies Infectieuses ont été l'objet d'interventions neuro-chirurgicales analogues (Dr. Cl. Gros). L'impression générale qui ressort de ces traitements palliatifs est leur inefficacité totale. Les procédés actuellement en vigueur sont :

- la simple ponction ventriculaire décompressive après trépanation occipitale ; son action de soulagement est de très courte durée. Nous avons dû la répéter jusqu'à 40 fois dans une même journée chez une de nos malades qui présentait des crises d'hypertonie rappelant la rigidité de décérébration. Elle s'est alors avérée particulièrement traumatisante ;

- le volet décompressif ;

- la ventriculostomie sus-optique surtout utilisée par Feld chez 16 malades avec un certain nombre d'échecs.

Klein et Lepintre proposent en outre l'ouverture de la corne temporale qu'ils ont essayée une fois sans efficacité et le rétablissement de la circulation normale du L.C.R. Quant à la destruction des plexus choroïdes latéraux par électrocoagulation, réalisée une seule fois par Feld, elle pourrait avoir des indications précises mais cependant excessivement limitées, les plexus n'ayant que très rarement un rôle primordial dans l'ensemencement méningé.

Les *indications des interventions neuro-chirurgicales palliatives* sont donc actuellement assez peu nombreuses, on les réserve aux états d'hypertension intra-cranienne, en général tardifs, sans tenir compte de l'élément anatomique fondamental qu'est l'atteinte des centres nerveux vitaux. Une telle attitude est certainement responsable de leur échec à peu près constant.

III. Conclusions thérapeutiques personnelles

Sans vouloir apporter un bouleversement complet à la conception classique, nous pensons qu'il est tout de même possible, à la lumière de notions anatomo-cliniques actuellement certaines, de donner un schéma de traitement logique de la tuberculose méningée. Dans ces grandes lignes ce schéma différerait peu des notions précédemment exposées. Nous insisterons surtout sur les indications des traitements complémentaires et sur la préférence qui doit être accordée à certains d'entre eux.

1° LE TRAITEMENT STREPTOMYCINIQUE CLASSIQUE PAR VOIE MIXTE est absolument indispensable ; les injections intra-rachidiennes de préférence lombaires, sous-occipitales en cas d'obstacle spinal, doivent être poursuivies pendant longtemps, à doses modérées certes, mais pratiquement durant les trois premiers mois. Actuellement et depuis plus de deux ans dans le service du professeur Janbon nous avons adopté la technique suivante : les injections rachidiennes sont pratiquées quotidiennement pendant le premier mois ; le mois suivant on les espace de deux en deux jours ; elles sont faites tous les trois jours au cours du troisième mois. Selon l'état du L.C.R. à ce moment-là les injections sont interrompues ou poursuivies de plus en plus espacées. Chaque injection est de l'ordre de 0 gr 03 à 0 gr. 05 chez l'adolescent ou l'adulte. En général on injecte 0 gr 05 par voie lombaire, 0 gr 03 s'il s'agit de la voie cisternale. De telles doses sont réduites de moitié chez l'enfant.

Par voie générale nous utilisons des doses moyennes : 2 gr. par jour au début, 1 gr 50 et même 1 gr par la suite. Nous avons délibérément abandonné les fortes doses dès le début de la streptomycinothérapie. Le choix du sel utilisé prête évidemment à discussion : par voie locale nous avons toujours injecté du sulfate de streptomycine ; par voie musculaire, ce dernier sel est certainement le moins toxique ; il expose cependant plus que tout autre, aux troubles vestibulaires. La dihydro-streptomycine par contre si elle n'a pas cet inconvénient favorise indiscutablement, ainsi que le montre notre statistique, les accidents cochléaires. Nous lui préférons donc, actuellement, le sulfate de streptomycine.

Il est logique d'exiger de cette méthode une normalisation complète du L.C.R. lombaire ou sous-occipital en cas de blocage ; celle du liquide ventriculaire a peu de valeur : nous l'avons souvent observée alors qu'il tuberculisait le cobaye. L'élévation du taux d'albumine ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement local, elle nécessite seulement l'emploi d'une voie sus-jacente au blocage qu'elle exprime parfois. Les traitements adjuvants (P.A.S., sulfones, vitamine A) peuvent avoir une action favorable qui ne doit pas être négligée. Nous n'avons pas d'expérience personnelle bien précise à ce

sujet mais récemment encore Lincoln et Kirmse signalent l'amélioration des résultats par l'association streptomycine-sulfones. L'adjonction de P.A.S. est également conseillée par Loeffler et Moeschlin ainsi que par Masselot, Halfon et Benattar. Smith et Vollum préconisent enfin la tuberculine intra-rachidienne avec laquelle ils ont observé deux succès inattendus. Signalons encore à titre d'adjuvant l'utilisation de la streptokinase dont les propriétés fibrinolytiques pourraient avoir un effet préventif sur les blocages spinaux. Ce produit peut être injecté par voie rachidienne en même temps que la streptomycine (voir plus loin).

L'arrêt du traitement streptomycinique général est basé sur un ensemble d'éléments que nous avons envisagés mais qui manquent peut-être de netteté. Dans le doute, il vaut mieux poursuivre le traitement que l'interrompre trop précocement. Chacun de ces éléments est insuffisant à lui seul ; la coexistence de plusieurs d'entre eux doit être exigée. En pratique le traitement général doit durer de 9 à 12 mois. La surdité est évidemment un risque auquel tout méningitique est exposé, la crainte de son apparition ne doit avoir aucune influence sur la conduite thérapeutique.

2° LES VOIES D'INTRODUCTION ÉLECTIVE DE L'ANTIBIOTIQUE peuvent être un adjuvant utile à deux conditions toutefois :

— *leur utilisation doit être précoce ;*

— *leurs indications respectives doivent être nettement précisées.*

Leur précocité est rendue indispensable par le fait que l'arachnoïdite de base se constitue très tôt ; elle est même souvent la détermination initiale et primaire de la tuberculose méningée. Très vite donc la souffrance puis l'atteinte diencéphalique surviennent et le traitement local devient alors pratiquement inefficace. De même, les signes de souffrance de la tige sont une contre-indication de la streptomycinothérapie cisternale : l'antibiotique peut en effet favoriser la formation d'un processus cicatriciel dont nous avons vu le rôle au cours des syndromes d'engagement.

Il reste à déterminer la voie d'introduction qui convient le mieux à tel ou tel cas. La voie sous-occipitale n'agit pas électivement sur la cisternite tuberculeuse ; les blocages rachidiens constituent sa seule indication : non seulement elle supplée alors la voie lombaire mais encore elle peut permettre une action favorable de l'antibiotique sur l'arachnoïdite spinale sous-jacente.

La voie ventriculaire ne peut être logiquement utilisée que dans les tuberculisations choroïdiennes massives, d'ailleurs rares et difficiles à soupçonner in vivo. La streptomycine introduite dans les cavités épendymaires arrive sans doute au contact de la caséole basale mais ne peut guère avoir d'action sur les bacilles englobés au centre du magma impénétrable. Tout au plus peut-on l'introduire par cette voie chez les malades dont l'hypertension intra-cranienne impose des trépano-ponc-

tions décompressives fréquentes : rien n'empêche alors d'utiliser une voie qui ne constitue qu'un pis-aller et dont les dangers ne sont cependant pas négligeables.

La voie trans-orbitaire, la voie artérielle carotidienne sont théoriquement logiques. La première n'est certainement pas dénuée de danger par les suffusions hémorragiques qu'elle entraîne ; l'apport d'antibiotique qu'elle permet est d'autre part beaucoup trop insuffisant ; si l'on précise enfin que les tentatives de ponction orbitaire sont loin d'aboutir à un succès constant (ponction blanche une fois sur deux en moyenne), on comprendra sans peine que nous réservions à cette méthode un nombre d'indications très limité. Quant à la seconde voie, nous n'avons pas actuellement la possibilité de porter sur elle un jugement précis et objectif.

Les irrigations continues des citernes basales après intervention neuro-chirurgicale permettent seules une diffusion plus grande de l'antibiotique qui pénètre ainsi au sein même des lésions. Malheureusement leur emploi jusqu'ici trop tardif n'a pas eu le succès qu'il paraît mériter et on se heurterait peut-être à certaines réticences d'ordre psychologique si on envisageait leur utilisation systématique *dès le début* de la tuberculose méningée. L'innocuité de la méthode reste d'autre part à prouver. En bref, on peut dire avec Sedallian : « Tout le problème se résume à déterminer la gravité propre des gestes thérapeutiques envisagés ». Il est bien évident enfin que l'irrigation continue reste sans effet sur les lésions diencéphaliques constituées.

Que conclure de ce débat ? A priori la voie artérielle plus que toute autre peut réaliser une parfaite imprégnation du système vasculaire méningo-encéphalique. Nous avons vu la constance de ses lésions et soupçonné l'obstacle qu'elles constituent, par la fibrose sous-endothéliale, à la diffusion médicamenteuse. Employée précocement, la voie artérielle pourrait donc aboutir rapidement à une stérilisation plus complète des lésions vasculaires pariétales favorisant celle des déterminations tuberculeuses arachnoïdiennes et peut-être empêcher ainsi l'atteinte des centres vitaux.

L'irrigation continue neuro-chirurgicale reste cependant, semble-t-il, la méthode d'avenir. Son caractère logique ne saurait être mis en doute à la condition expresse toutefois que son utilisation soit *très précoce*. Il reste alors à déterminer la part de dangers qu'elle peut comporter. Les inconvénients actuels ne dépendent peut-être que d'une question de technique ; l'emploi de sondes mieux supportées, non irritantes pour les centres vitaux au contact desquels elles parviennent, doit permettre d'élargir les indications d'une telle méthode.

3° LE TRAITEMENT NEURO-CHIRURGICAL SEUL ne peut être, mis à part les procédés destinés à l'introduction locale de l'antibiotique, qu'un traitement tardif. A notre avis, quatre types d'interventions doivent être envisagés. Bien entendu nous ne tenons compte ici que du traitement de la tuberculose méningée et non des foyers nettement circonscrits.

a) Les interventions décompressives par ventriculostomie sus-optique ou par simple trépano-ponction peuvent avoir une action temporaire dans les syndromes d'hypertension intra-cranienne. On ne doit donc pas les rejeter systématiquement, mais il est illogique d'attendre d'elles une action curative.

b) La destruction des plexus choroïdes peut à la rigueur être réservée aux atteintes plexuelles massives et primaires ; elle doit là encore être précoce, sinon elle n'agit que sur une partie des lésions et laisse évoluer la caséose basale.

c) Les interventions sur la fosse cérébrale postérieure qui à notre connaissance n'ont encore jamais été proposées ont une importance que nous avons déjà laissé prévoir avec le professeur Janbon et L. Bertrand. C'est en effet seulement par la voie d'abord occipitale que l'on pourra intervenir de façon efficace sur les pseudo-kystes arachnoïdiens de nature souvent cicatricielle. Ces derniers se comportent comme de véritables néo-formations de la fosse postérieure et doivent être l'objet du même traitement si l'on veut empêcher l'apparition des crises d'engagement. Dès les premiers signes de souffrance bulbaire il est donc logique d'envisager une action directe à ce niveau. Précisons cependant que de telles interventions comportent de réels dangers.

d) Les interventions destinées à libérer les voies optiques, en particulier dans leur segment canaliculaire, de l'arachnoïdite qui les enserre doivent être proposées en présence de toute baisse de l'acuité visuelle accompagnée de pâleur papillaire. Il est possible d'ailleurs, comme nous l'avons supposé à propos d'un cas, que l'acte chirurgical n'ait pas seulement une action libératrice. Peut-être agit-il aussi par un mécanisme réflexe sur l'élément vasomoteur qui, d'après Bonnet et Bonnamour, intéresse les vaisseaux nourriciers et contribue au moins partiellement à l'atteinte du nerf optique. Une telle action serait à rapprocher du fait observé chez une autre malade dont le syndrome d'H.I.C., apparu brutalement, céda très vite après une simple trépanation occipitale suivie de ventriculographie : l'œdème cérébral ou une perturbation vasomotrice étaient sans doute en cause dans ce cas.

Le traitement des séquelles, encéphaliques ou spinales, n'a été que rarement proposé (d'Arbela et Finzi, Debenedetti) et à notre avis ne s'impose nullement : le risque d'ouverture de foyers seulement en sommeil qu'il comporterait suffit en effet à le faire rejeter. D'ailleurs, ainsi que nous le pensions pour les blocages spinaux avec le professeur Janbon et L. Bertrand, la stabilisation d'un processus arachnoïdien n'est pas une preuve de l'intégrité médullaire sous-jacente. Les constatations anatomiques semblent plutôt prouver le contraire. La streptokinase (1), l'A.C.T.H. même seraient doués de propriétés fibrinolytiques.

(1) PARAF signalait récemment (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 796-797) l'action favorable de la streptokinase et de l'hyaluronidase dans un cas de blocage spinal. CATHIE a rapporté des observations semblables. Il semble que ces corps puissent constituer d'utiles adjuvants : leur utilisation encore trop restreinte ne permet pas de porter sur leur efficacité un jugement précis.

Nous ne les avons jamais utilisés. D'ailleurs le cas désormais classique de Mach suffit à faire suspecter l'innocuité d'un traitement hormonal corticotrope (2). Quant à l'action des moutardes azotées sur les séquelles paralytiques intéressant les nerfs périphériques (Alexandrowicz et coll.), nous ne pouvons que la signaler sans lui accorder d'autre importance.

**

Ainsi à la lumière de constatations anatomo-cliniques peuvent être conçues, de façons évidemment schématiques, les indications essentielles du traitement de la tuberculose méningée. Nous n'en méconnaissons certes pas le caractère anticipé et peut-être illusoire. La streptomycine a véritablement bouleversé l'évolution d'une maladie jusqu'ici inexorablement fatale ; à côté de guérisons apparemment stables il reste encore cependant trop d'échecs : beaucoup de malades voient seulement leur évolution prolongée.

Nous ne pensons pas qu'un autre antibiotique puisse nettement supplanter la streptomycine : comme elle il se heurterait à des obstacles anatomiques sur l'importance desquels nous ne saurions trop insister.

Actuellement la meilleure condition de succès paraît être l'action précoce et élective au « carrefour vital » que constituent les citernes de la base. C'est pourquoi nous n'hésitons pas à tourner nos regards vers certaines méthodes thérapeutiques d'avenir. Notre préférence va à la neuro-chirurgie, seule capable, pensons-nous, si elle est suffisamment précoce, de favoriser l'apport de streptomycine « au point voulu et en temps utile ». Il reste à savoir si « l'irrigation continue » sera techniquement réalisable sans danger pour pouvoir être proposée délibérément.

(2) Nous avons pu observer tout récemment dans le service du professeur JANBON un cas comparable à celui de MACH. Signalons à ce propos l'étude de M. JANBON et L. BERTRAND : Tuberculoses aiguës (méningée et adéno-médiastinale) au cours du traitement hormonal par ACTH de deux leucoses aiguës. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, à paraître.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La streptomycine a certainement modifié l'évolution générale et le pronostic de la tuberculose méningée. Grâce à elle apparaissent des aspects anatomo-cliniques nouveaux ou du moins beaucoup plus fréquents qu'autrefois.

Notre travail est basé sur 100 observations de malades, enfants ou adultes, traités depuis l'ouverture du centre de streptomycinothérapie à la Clinique des Maladies Infectieuses. Trente d'entre elles sont particulièrement instructives puisqu'elles comportent des documents anatomiques. D'autres investigations, radiologiques et électroencéphalographiques en particulier, nous ont fourni des renseignements du plus haut intérêt. C'est cependant et surtout la confrontation de ces divers documents qui nous permet d'élaborer sur des bases solides une conception d'ensemble de la maladie nouvelle, véritablement créée par l'antibiothérapie.

De ces éléments anatomo-cliniques découlent en premier lieu des considérations générales d'ordre étiologique et diagnostique auxquelles nous ne consacrons qu'une étude partielle.

Nous nous sommes essentiellement attaché à l'étude des deux grands groupes de manifestations qui dominent l'évolution et le pronostic de la tuberculose méningée traitée :

1° LES DÉTERMINATIONS MÉNINGO-ENCÉPHALIQUES.

L'arachnoïdite fibro-caséuse cisternale en constitue l'expression la plus fréquente et la plus grave. L'atteinte diencéphalique et l'hydrocéphalie sont en effet sous sa dépendance directe ; la souffrance de la tige cérébrale est aussi une de ses conséquences, peut-être plus tardive mais d'évolution également inexorable. Ainsi, quel qu'en soit le mécanisme, le syndrome végétatif terminal est-il étroitement lié à la cisternite tuberculeuse. L'atteinte plexuelle est beaucoup moins fréquente ; nous avons précisé le rôle mineur qu'elle peut jouer aussi bien dans la genèse que dans l'évolution de la maladie.

La méningo-cortécite, les méningo-névrites optiques ou cochléaires restent des déterminations nettement circonscrites n'intéressant pas des

centres vitaux et dépourvues par conséquent de tout retentissement d'ordre pronostique. Tout au plus peuvent-elles laisser des séquelles dont l'éventualité est une des rançons de la guérison.

Ces divers aspects ont une traduction clinique qu'une surveillance attentive et instruite permet d'analyser. Nous insistons tout particulièrement sur leurs expressions radiologiques, électroencéphalographiques et ophtalmoscopiques.

2° LES DÉTERMINATIONS MÉNINGO-MYÉLIQUES.

Fréquemment associées aux précédentes elles n'ont pas cependant les mêmes incidences sur l'évolution générale de la tuberculose méningée. Elles s'expriment par des manifestations cliniques, liquidienues et radiologiques précises qui permettent de les grouper en un certain nombre de formes bien individualisées. Leur intérêt pathogénique est indéniable : elles ont pu poser en effet le problème de l'intervention directe de la streptomycine à leur origine. Nous démontrons cependant que l'atteinte méningo-médullaire est spécifiquement tuberculeuse. Le rôle de l'antibiothérapie locale est donc accessoire dans son développement ; les injections rachidiennes ne peuvent agir, à notre avis, qu'en créant tout au plus un point d'appel pour la fixation des bacilles véhiculés par le L.C.R.

En tenant compte de ces données anatomo-cliniques, nous avons abordé certains problèmes pathogéniques ; la place et l'enchaînement des diverses lésions dans la tuberculose méningée chronique, la nature de ces dernières font l'objet d'un essai d'interprétation peut-être imprécis mais utile cependant à la conception générale de la maladie. Il est encore trop tôt pour tirer des conclusions pathogéniques définitives d'une étude que la thérapeutique a cependant grandement favorisée. Le rôle de cette dernière doit, semble-t-il, être minimisé. La tuberculose sauf dans quelques éventualités très précises est entièrement responsable des aspects que l'on observe actuellement.

Le pronostic de la tuberculose méningée est ensuite évoqué : tour à tour les cas guéris et les échecs de la streptomycine font l'objet d'une interprétation ; bien que facilitée par l'exposé préalable des éléments du pronostic, celle-ci n'est certainement pas définitive. Une seule notion se dégage clairement : l'extrême fréquence et le caractère inexorablement fatal des manifestations végétatives. Précoces ou tardives, d'origine hypothalamique, bulbaire ou même diffuse, ces dernières ne font jamais défaut à la phase terminale de la maladie.

Nous sommes ainsi logiquement conduit à certaines conclusions thérapeutiques ; les constatations anatomo-cliniques seules nous les ont dictées. Mis à part le classique traitement mixte dont la nécessité ne prête pas à discussion, le problème essentiel dans ce domaine semble être la recherche d'une prophylaxie efficace de l'atteinte végétative. C'est donc au niveau des citernes basales que l'antibiotique doit parvenir de façon très précoce. La neuro-chirurgie semble constituer la

méthode théoriquement la plus efficace. Sur le plan pratique elle se heurte encore à de multiples difficultés que nous ne saurions méconnaître.

Cette étude n'a certes pas la prétention de clore toute discussion sur un sujet aussi vaste que celui de la tuberculose méningo-névrauxique traitée. Il est curieux de préciser que nous l'avons initialement basée sur une hypothèse partiellement inexacte, la constance de l'hydrocéphalie. Par sa recherche cependant nous sommes arrivé à découvrir le rôle primordial de l'arachnoïdite fibrocaséuse cisternale. L'hydrocéphalie, comme la diencéphalite, n'en est qu'une conséquence fréquente certes, inconstante cependant. La cisternite au contraire, même si elle n'est pas toujours primitive, tient sous son étroite dépendance la plupart des déterminations anatomiques ; par son expression végétative, inflammatoire ou mécanique, elle règle l'évolution et le pronostic de la maladie. L'atteinte plexuelle reste habituellement au second plan ; elle participe sans la commander à l'invasion des méninges.

Au terme de cette étude nous retrouvons à sa vraie place notre hypothèse de départ, partiellement inexacte mais logique : la souffrance ventriculaire évidente ou latente est en effet l'une des conséquences les plus fréquentes de l'atteinte basale. Ainsi se confirme encore la pensée de Claude Bernard : « Cela paraît être une nécessité de la faiblesse de notre esprit que de ne pouvoir arriver à la vérité qu'en passant par une multitude d'erreurs et d'écueils ».

BIBLIOGRAPHIE (1)

— A —

- ACHELIS (W.) et NUNOKAWA (K.). — Ueber eine wesentlich in der pars lumbosacralis des Rückenmarkes localisierte Meningitis tuberculosa mit klinischen Erscheinungen von zerebrospinaler Meningitis. *Munch. Med. Wochschr.*, 1910, 57, 187-190.
- ALAJOUANINE (T.) et THUREL (R.). — Tuberculose fibreuse de la queue de cheval. *Rev. Neurol.*, 1945, 77, 155-156.
- ALAJOUANINE (T.) et THUREL (R.). — Tubercule cérébral opéré : survie de trois ans. *Rev. Neurol.*, 1945, 77, 209-210.
- ALDUNATE (R.), PUMARINO (F. M.) et VARGAS (R. E.). — Meningitis tuberculosa y estreptomicina. *Rev. Med. Valparaiso*, 1949, 6-15.
- ALEXANDROWICZ (J.), GRABCZYNSKA (Z.), GUTMAN (I.), KUKLA (B.), JOZWA (J.), MUCHA (T.) et PACHONSKA (J.). — Action de la « moutarde à l'azote » sur la régression des paralysies dans les méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. *Polski Tyg. Lek.*, 1949, 4, 1181.
- ALLARD (P.). — Sur un cas de tuberculose congénitale avec méningite guérie par la streptomycine. Thèse, Paris, 1949.
- ALLEMAND (P.). — Les accidents oculaires de la streptomycine. Thèse, Lyon, 1949.
- ALPERS (B. J.) et MATTHEW (R. A.). — Brain in chronic tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1937, 36, 542-548.
- ALQUIER (L.). — La tuberculose de la moelle et de ses méninges. *Rev. Tuberculose*, 1907, 4, 119-135.
- ALTERMANN (D.). — Les hémorragies méningées au cours des méningites tuberculeuses. Thèse, Paris, 1912.
- ANDREU URRRA (J.). — Tratamiento de la meningitis tuberculosa. *Prograssos de Terapeutica Clinica*, 1949, 2.
- ANGLESIO (E.). — A propos de la méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Bruxelles Med.*, 1949, 29, 351-355.
- APPELBAUM (E.) et HALKIN (C.). — Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis arrested with streptomycin. *J. A. M. A., Chicago*, 1947, 135, 153-155.

(1) Cette liste bibliographique n'a pas la prétention d'être complète. Elle concerne surtout les travaux d'ensemble et ceux qui se rapportent aux problèmes ayant fait l'objet d'une étude particulière de notre part. Nous l'avons limitée aux publications antérieures à juillet 1951.

- ARBELA (F. d') et FINZI (B.). — Essais de traitement du blocage par méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Minerva Medica*, Turin, 1950, 1, 662-663.
- ARMAND-DELILLE (P. F.). — Rôle des poisons du B. K. dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux. Thèse, Paris, 1903.
- ARMAND-DELILLE (P. F.). — Les processus anatomo-pathologiques de la méningite tuberculeuse et les indications du traitement précoce par la streptomycine. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1948, 132, 68-70.
- ARMENTA CAMACHO (L.) et LOPEZ RUIZ (F.). — Nuestra experiencia en el tratamiento de la meningitis tuberculosa con la estreptomicina. *Rev. Clin. Espanola*, Madrid, 1948, 30, 106-109.
- ARNAL (Mlle). — *L'encéphalite tuberculeuse*. Thèse, Montpellier, 1944.
- Mc ARTHUR (P.). — Tuberculous meningitis treated with streptomycin; Report of 29 cases. *Glasgow Med. J.*, 1949, 30, 175-180.
- ASKANASY (M.). — Die Gefässveränderungen bei der akuten tuberkulösen Meningitis und ihre Beziehungen zu den gehirnläsionen. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1910, 99, 333-353.
- AUERBACH (O.) et STEMMERMANN (G. N.). — Anatomic changes in tuberculosis following streptomycin therapy. *Am. Rev. Tuberc.*, 1948, 58, 449-463.

— B —

- BABOLINI (G.) et BLASI (A.). — Sulle localizzazioni tubercolari cerebrali e spinali. Contributo allo studio anatomo-pathologico ed all' inquadramento clinico-patogenetico. *Arch. di Fisiologia*, 1947, 2, 307-363.
- BAGENSTOSS et FELDMANN. — Streptomycin in miliary tuberculosis. Its affect on the pathological lesions of generalized miliary tuberculosis in human beings. *Am. Rev. Tuberc.*, 1947, 55, 54-76.
- BARBIER (S.), PLAUCHU (M.) et CHAMBATTE. — Les tubercules de la moelle épinière. *J. de Méd. de Lyon*, 1947, 28, 35-43.
- BARRE (J. A.). — Etude sur l'arachnoïdite spinale et l'arachnoïdite de la fosse cérébrale postérieure. *Rev. Neurol.*, 1933, 40, 879-918.
- BARTHEZ (E.) et RILLIET (F.). — Traité clinique et pratique des maladies des enfants. *Méningite tuberculeuse*, t. III, 445-528, Paris, 1854.
- BEISSEL (Mme). — Les atrophies optiques chez les malades traités à la streptomycine. *Arch. d'Ophtalmol.*, 1949, 10, 742.
- BEKAERT (J.) et KLUYSKENS (P.). — Influence de l'injection sous-occipitale de streptomycine sur la respiration et la pression artérielle. *Bruxelles Méd.* 1950, 30, 1603-1604.
- BENHAMOU (E.) et DESTAING (F.). — Sur 118 cas de méningite tuberculeuse traités par la streptomycine. Les facteurs pronostiques. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1949, 133, 301-308.
- BENHAMOU (E.), DESTAING (F.), VIALLET (P.), ALBOU (E.) et TIMSIT (W.). — Les morts retardées au cours des méningites tuberculeuses traitées par streptomycine et leur prophylaxie. *Presse Méd.*, 1950, 58, 1058-1062.
- BENHAMOU (E.) et SITBON. — Labyrinthe et streptomycine. *Ann. d'oto-rhino-laryngologie*, 1949, 66, 267-280.
- BERES (D.) et MELTZER (T.). — Tuberculous meningitis and its relation to tuberculous foci in brain. *Am. J. Pathol.*, 1938, 14, 59-70.
- BERNARD (Et.), BOUVRAIN (Y.), LOTTE (A.) et FREZAL (M.). — Accident de sensibilisation mortelle au cours de la streptomycinothérapie intrarachidienne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 243-251.
- BERNARD (Et.), BOUVRAIN (Y.), LOTTE (A.) et RENAULT (P.). — Guérison anatomique d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 251-254.

- BERNARD (Et.), KREIS (B.) et GRUMBACH (Mme F.). — Concentration en streptomycine du L. C. R. au cours du traitement par voie intra-rachidienne des méningites tuberculeuses. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 113, 448-450.
- BERNARD (Et.), KREIS (B.) et LOTTE (Mlle A.). — Sur le traitement de la tuberculose de l'adulte par la streptomycine. Une année d'expérience. *Presse Méd.*, 1948, 56, 117-118.
- BERNARD (Et.), KREIS (B.) et LOTTE (Mlle A.). — *Tuberculoses traitées par streptomycine*, 1 vol., Expansion Scientifique Française, Paris, 1949.
- BERNARD (Et.), KREIS (B.) et LOTTE (Mlle A.). — Quelle conduite tenir en présence d'une réaction méningée humorale discrète en l'absence de signes cliniques chez des malades atteints de tuberculose miliaire des poumons. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 1023-1027.
- BERNARD (Et.), KREIS (B.), LOTTE (Mlle A.), CHICHE (P.) et PALEY (P.). — La méningite tuberculeuse de l'adulte traitée par streptomycine. Deux années d'expériences. *Semaine des Hôp.*, 1949, 25, 2053-2070.
- BERNARD (Et.), PALEY (P.) et ARNAUD (G.). — Sur l'action toxique de la dihydrostreptomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 583-587.
- BERNARD (Et.), PALEY (P. Y.) et LEMENAGER (J.). — Syndrome endocrinien d'origine diencephalique probable dans deux cas de méningite tuberculeuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 20-28.
- BERTRAND (I.) et MEDAKOVITCH (G.). — Etudes anatomiques sur la tuberculose des centres nerveux. *Ann. de Méd.*, 1924, 15, 419-438.
- BERTRAND (L.). — Conduite du traitement de la tuberculose méningée par la streptomycine. *Montpellier Médical*, 1949, 35, 297-310.
- BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Les plexus choroïdes de la tuberculose méningée. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 2 juin 1950 et in *Presse Méd.*, 1951, 59, 232-234.
- BERTRAND-FONTAINE (Mme), FAUVERT et ROYER. — Un cas de méningite tuberculeuse guérie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1945, 61, 12-14.
- BETHOUX (L.), ISNEL (R.), CAU (G.) et VALOIS (J.). — Œcité par atrophie optique du type primitif au cours d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 489-501.
- BIANCONE (G.). — Osservazione cliniche e anatomopatologiche su un caso di meningomyelite tuberculare. *Riv. Sper. Freniatria*, 1910, 36, 575-628.
- BIBER (W.). — Ueber hemorrhagien und gefassveränderungen bei tuberkulöser meningitis. *Frankfurt Zeitschr. f. Path.* 1911, 61, 262.
- BICKEL (G.), PLATTNER (H.) et ODIER (J.). — Premiers résultats du traitement de la tuberculose par la streptomycine. *Rev. Méd. de la Suisse Romande*, Lausanne, 1947, 67, 643-669.
- BING (R.). — La stase papillaire. *Arch. Suisses de Neurol. et Psychiat.* 1937, 39, 49-71.
- BLACKLOCK (J. W. S.) et GRIFFIN (M. A.). — Tuberculous meningitis in children. *J. Path. Bacteriol.*, 1935, 40, 489-502.
- BODECHTEL (G.) et GAGEL (O.). — Die histopathologie der vegetativen kerne des menschlichen zwischenhirns am beispiel der tuberkulösen meningitis und polioencephalitis. *Zeitsch. Neurol.*, 1931, 132, 755-791.
- BOMAN (A.). — Some cases of cerebral tuberculosis. *Svenska Läkertidningen*, Stockholm, 1947, 44, 1560-1567.
- BONABA et SOTO (J. A.). — Radiografía pulmonar sistematica en 100 casos de meningitis tuberculosa del niño. *Arch. de pediat.*, Uruguay, 1940, 11, 361-400.
- BONNET (J. R.). — *Sur quelques cas de méningite tuberculeuse de l'adulte traitée par la streptomycine*. Thèse, Paris, 1949.
- BONNET (P.), BONAMOUR (G.), CHAUVIRE (E.) et BONNET (J. L.). — Les manifestations ophtalmologiques des miliaires et des méningites tuberculeuses, *J. de Méd.*, Lyon, 1948, 29, 423-436.

- BONNIN (J.). — Sur un cas de méningite tuberculeuse ayant simulé une encéphalite épidémique. *Gaz. des Hôp.* 1927, 100, 1236-1237.
- BONOLI (P. L.). — Méningite tuberculare cerebrale e spinale e sindrome di Froin (contributo clinico ed anatomo-patologica). *Il Policlinico*, 1934, 41, 2022-2025.
- BONOMI (G.). — Un cas de syndrome de Froin au cours d'une méningite tuberculeuse. *Policlino Infantile, Genoa*, 1947, 15, 321-323.
- BOQUET (A.) et BROCA (R.). — Recherches expérimentales sur la méningite tuberculeuse. *Ann. Institut Pasteur*, 1935, 55, 8-37.
- BOUVET DE LA MAISONNEUVE (B.). — *L'encéphalite tuberculeuse. Etude clinique et anatomo-pathologique*. Thèse, Montpellier, 1942.
- BROUARDEL et GILBERT. — Nouveau traité de médecine et de thérapeutique : *Méningite tuberculeuse* (par Hutinel et Voisin), Paris, 1912, 51-124.
- BUSCHSTEIN (H. F.) et ADSON (A. W.). — Tuberculoma of brain. *Arch. of Neurol. Psychiat.*, 1940, 48, 635-648.
- BUQUET (C.). — *Contribution à l'étude du dépistage précoce de la méningite tuberculeuse survenant au cours et au décours des granulies pulmonaires ou des primo-infections de l'enfant soumises à la streptomycinothérapie par voie générale*. Thèse, Paris, 1950.
- BULGARELLI (R.) et GIAMPALMO (A.). — Su alcuni casi di meningite tuberculare trattati con streptomycina ad esito letale (Studio anatomo-patologico e clinico). *Policlinico Infantile*, 1948, 16, 49-65.
- BUMKE (O.) et FOERSTER (O.). — *Handbuch der Neurologie, Tome XII*, Berlin, 1935, 110-228.
- BUNN (P. A.). — One hundred cases of miliary and meningeal tuberculosis treated with streptomycin. *Am. J. Med. Sciences*, 1948, 216, 286-315.
- BURGI (S.). — Syndrome tabétique aigu après streptomycine. *Médecine et Hygiène*, Genève, 1948, 130, 293.
- BUNN (P. A.). — Two years follow up report of patients with miliary and meningeal tuberculosis treated with streptomycin. *Am. J. Med. Sciences*, 1950, 219, 127-132.

— C —

- CACHIN (M.). — Diagnostic et traitement de la méningite tuberculeuse. *Le Progrès médical*, 1949, 77, 539-545.
- CAIRNS (H.). — Surgical aspects of meningitis. *Brit. Med. J.*, 1949, 3, 969-976.
- CAIRNS (H.), DUTHIE (E. S.) et SMITH (H. V.). — Intrathecal streptomycin in meningitis. Clinical trials in tuberculous, cocciform and other infections. *Lancet*, 1946, 251, 153-155.
- CAIRNS (H.), SMITH (H. V.) et VOLLUM (R. L.). — Tuberculous meningitis. *J. A. M. A.*, Chicago, 1950, 144, 92-96.
- CAIRNS (H.) et TAYLOR (M.). — A Review of the treatment of tuberculous meningitis with streptomycin. *Proc. of the Roy. Soc. of Med., London*, 1949, 42, 155-168.
- Mc CALLUM (W. G.). — A text book of pathology : Pathogenesis of tuberculous meningitis, p. 668. *Philadelphia and London*, 7^e Edit. 1940.
- CAMACHO (A.) et LOPEZ RUIZ. — Nuestra experiencia en el tratamiento de la meningitis tuberculosa con la streptomycina. *Rev. Clin. Espan.* 1948, 30, 106-109.
- CANTILENA (A.). — Encephalite e meningite tuberculare. *Rif. Medica*, 1921, 37, 458-459.
- CARBONNELL JUANICO (M.). — Méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. Guérison clinique immédiate. *Medicina Clinica*, Barcelone, 1947, 9, 360-364.

- CARR (D. T.), BROWN (H.), HODGSON (C. H.) et HEILMAN (F. R.). — Réactions neuro-toxiques à la dihydrostreptomycine, *J. A. M. A.*, Chicago, 1950, 143, 1223-1225.
- CATHALA (J.) et BASTIN (R.). — Premiers essais de traitement par la streptomycine en médecine infantile. *Presse. Méd.*, 1948, 56, 118-121.
- CATHIE (I. A. B.). — The streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *The overseas Post Graduate Med. J. London*, 1949, 3, 29-36.
- CATHIE (I. A. B.). — Tuberculous meningitis and streptomycin-streptokinase. *Lancet*, 1949, 256, 441-442.
- CATTANEO (C.) et MORELLINI (M.). — Inibitori della streptomycina nei liquidi patologici tubercolari. *Ann. Ist. Carlo Forlanini*, 1948, 11, 252-259.
- CAVALLITO (C. J.). — Relationship of thiol structures to reaction with antibiotics. *J. Biol. Chem.* 1946, 164, 29-34.
- CAZABAN (R.). — *L'arachnoïdite optique canaliculaire et orbitaire*, 1 vol. L'expansion scientifique française, Paris, 1950.
- CAZAL (P.). — *Essai sur l'histopathologie des encéphalites*, 1944, 1 vol., Cartier, Edit.
- CHANTEMESSE (A.). — *Etude sur la méningite tuberculeuse de l'adulte (les formes anormales en particulier)*. Thèse, Paris, 1884.
- CHAPTAL (J.), BRUNEL (D.), LÉVY (A.) et JEAN (R.). — Résultats de 15 mois de traitement des méningites tuberculeuses par la streptomycine à la Clinique des Maladies des Enfants de Montpellier. *Pédiatrie*, 1949, 4, 509-510.
- CHAPTAL (J.), BRUNEL (D.), PIÉTRI (J. E.), LÉVY (A.), JEAN (R.). — La streptomycinothérapie des méningites tuberculeuses de l'enfant. *Arch. Franc. Pédi.*, 1949, 6, 561-573.
- CHAPTAL (J.), PASSOUANT (P.), BRUNEL (D.), JEAN (R.). — A propos des réactions méningo-encéphaliques curables de la tuberculose primo-secondaire de l'enfant. *Pédiatrie*, 1949, 4, 719-723.
- CHAPTAL (J.) et PASSOUANT (P.). — L'électroencéphalographie dans la méningite tuberculeuse de l'enfant. *Réunion de l'O. M. S.*, Paris, février 1950.
- CHAPTAL (J.), PASSOUANT (P.), BRUNEL (D.), LATOUR (H.), LÉVY (A.). — A propos des méningo-encéphalites et des encéphalites tuberculeuses de l'enfant traitées par la streptomycine. Etude électro-encéphalographique. *Arch. Franc. Pédi.*, 1949, 6, 69-75.
- CHAPUIS (A.) et BRUN (J.). — Les méningites tuberculeuses curables. Etat actuel de la question. *J. Méd. Lyon*, 1934, 15, 295-301.
- CHOREMIS (K.) et VRACHNOS (G.). — Primary tuberculosis with meningism and bacille in the spinal fluid. Significance in streptomycin treatment of tuberculosis meningitis. *Lancet*, 1948, 255, 408-409.
- CHOREMIS (K.), ZERVOS (N.), CONSTANTINIDES (V.) et PANTAZIS (J.). — Streptomycin therapy of tuberculous meningitis in children. *Lancet*, 1948, 255, 595-599.
- CIFARELLI (E.) et GRASSO (E.). — Su tre casi i amaurosi in corso de meningite tuberculare trattati con procaïna. *Minerva Poediatrica*, 1949, 1, 468-470.
- COCCHI (C.). — Traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Médecine et Hygiène*, Genève, 1947, 5, 243.
- COCCHI (C.). — Le traitement de la méningite tuberculeuse avec la streptomycine, sulfone et vitamine A. *Riv. Clin. Ped.* 1948, 46, 407-419.
- COCCHI (C.). — Les voies d'introduction des antibiotiques dans les méningites tuberculeuses. *Réunion de l'O. M. S.*, Paris, février 1950.
- COCCHI (C.) et PASQUINUCCI (G.). — Primi risultati nella terapia delle meningiti tubercolari con la streptomycina associata a solfone e vitamina A. *Riv. Clin. Ped.*, 1947, 45, 193-240.

- COHEN (S. S.). — Streptomycin and desoxyribonuclease in study of variations in properties of bacterial virus. *J. Biol. Chem.* 1947, 168, 511-526.
- COLARIZI (A.) et TRAINA (I.). — La streptomycina della meningite tuberculare. *Boll. della Soc. Medico-Chirurgica de Modena*, 1947, 47, 657-666.
- COLLEAU (A.). — *Le traitement des méningites tuberculeuses*, Thèse, Marseille, 1949.
- COMOLLI (E.) et CLERICI (E.). — Il nefelogramma nei liquores delle meningite purulante e tubercolari. *Pediat. Riv.* 1948, 56, 436-448.
- CORNIL (L.), MATTEI (Ch.), GASTAUT (H.) et PAYAN (H.). — Considérations anatomiques sur les méningites tuberculeuses prolongées de l'adulte traitées par la streptomycine, *Concours Médical*, 1949, 71, 683-684.
- CORNIL (L.), ODDO (J.) et ALLIEZ (J.). — Sur l'évolution pseudo-tumorale de la tuberculose encéphalique. *Arch. Méd. gén. et coloniale*, 1935, 4, 199-204.
- COSTE, VALTIS et Van DEINSE. — Constatations expérimentales concernant l'étiologie tuberculeuse de certaines démences précoces. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1933, 110, 760-764.
- COURJON (J.), EXBRAYAT (C.) et BONNET (H.). — Intérêt du contrôle électro-encéphalographique dans le traitement des méningites tuberculeuses, à propos de 75 observations et de 120 enregistrées. *Soc. d'oto-neuro-ophtalmol. de la région lyonnaise*, 17 décembre 1950.
- COURMONT (P.) et DRIES (G.). — Recherche des anticorps agglutinants dans le liquide céphalo-rachidien des méningites tuberculeuses. *C. R. Soc. Biol.* 1949, 143, 158-160.
- COURVILLE (C. B.) et EVANS (H. S.). — Residual lesions in healed tuberculous meningitis; report of 3 cases, 2 with calcification or ossification in quiescent milary tubercles. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 1937, 2, 125-131.
- CRAIG (W. S.). — Observations on tuberculous meningitis in childhood with special references to early diagnosis. *Brit. Med. J.*, 1948, 2, 374-379.
- CRAMER et BICKEL. — La méningite tuberculeuse est-elle curable ? *Ann. de Méd.* 1922, 12, 226-244.
- CRISTAU et POUMEAU-DELILLE. — Un cas de myélite aiguë à prédominance poliomyélique au cours d'une granulie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, 42, 1494-1497.
- CRUCHET (R.). — La méningite tuberculeuse est-elle curable ? *Rapport au XXIV^e Congrès fr. de Méd.*, Paris, 1936, 191-225.
- CRUIKSHANK (R.). — La bactériologie de la méningite tuberculeuse. *Réunion de l'O. M. S.*, Paris, février 1950.

— D —

- DAMADE (R.). — Le centre de streptomycine de Bordeaux. *Presse Méd.*, 1948, 56, 127.
- DAMADE (R.) et DULONG de ROSNAY (Ch.). — Le diagnostic précoce des méningites au cours des miliaires. *Soc. de Phthisiol. du S. O.*, 30 avril 1949.
- DAMADE (R.) et DULONG de ROSNAY (Ch.). — Le traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. Premiers résultats. *J. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1948, 125, 114-119.
- DAMADE (R.) et DULONG de ROSNAY (Ch.). — Les variations de la perméabilité méningée à la streptomycine au cours des méningites tuberculeuses. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 1521-1527.
- DAMADE (R.), DULONG de ROSNAY (Ch.) et DUBREUIL (J.). — Accidents neurotoxiques aigus dus à la streptomycine. *Paris Méd.*, 1949, 39, 84-87.

- DANIEL (P. M.). — Gross morbid Anatomy of the Central nervous system of cases of tuberculous meningitis treated with streptomycin. *Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, 1949, 169-174.
- DE (S. N.). — Streptomycin in development of the hydrocephalus internus. *Brit. Med. J.*, 1949, 3, 214-216.
- DEBENEDETTI (E.). — Association du pneumocephale au traitement streptomycinique de la méningite tuberculeuse. *Minerva Med.*, Turin, 1950, 1, 723-724.
- DEBRÉ (R.), BRISSAUD (H. E.), MOZZICONACCI (P.), COUSIN (M.) et KAPLAN (A.). — Causes des échecs observés dans le traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant par la streptomycine. *Arch. Franc. de Péd.*, 1949, 6, 441-466.
- DEBRÉ (R.), BRISSAUD (H. E.), MOZZICONACCI (P.) et RENAUX (B.). — Réactions méningées discrètes ou formes initiales de la méningite tuberculeuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 1078-1082.
- DEBRÉ (R.), MONBRUN (A.), THIEFFRY (S.), BRISSAUD (H. E.) et LAVAT (J.). — L'examen ophtalmoscopique dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire de l'enfant (son intérêt pour le diagnostic et la mise en œuvre du traitement). *Arch. d'Ophtalmologie*, 1948, 8, 138-149.
- DEBRÉ (R.), THIEFFRY (S.) et BRISSAUD (H. E.). — *La streptomycine appliquée au traitement de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire chez l'enfant*, Paris, Masson, Edit., 1948.
- DEBRÉ (R.), THIEFFRY (S.) et BRISSAUD (H. E.). — Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire aiguë chez l'enfant traitées par la streptomycine. Premiers résultats. *Presse Méd.* 1948, 56, 121-122.
- DEBRÉ (R.), THIEFFRY (S.), BRISSAUD (H. E.) et NOUFIARD (H.). — Streptomycin and tuberculous meningitis in children. Preliminary note. *Brit. Med. J.*, 1947, 115, 897-901.
- DECHAUME (J.) et SEDALLIAN (P.). — L'encéphalite tuberculeuse. *Rev. de Méd.*, 1924, 41, 5-35.
- DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.), CANIVET (J.), SIBERTIN-BLANC (J.), JUPEAU (M.), VILLIAUMEY (J.) et CHEVANCE (L. G.). — Sur 72 cas de méningite tuberculeuse traités par la streptomycine. *Presse Méd.* 1948, 56, 128-131.
- DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.) et JUPEAU (M.). — Sur un cas de méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine et apparemment guérie. Disparition de l'allergie cutanée tuberculinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 92-94.
- DELAMARE (G.) et CAIN (A.). — Méningo-épendymite séreuse tuberculeuse du nourrisson. *Rev. Neurol.* 1910, 13, 560-564.
- Mc DERMOTT (W.), MURCHENHEIM (C.), HADLEY (J. J.), BUNN (P. A.) et GORMAN (R. V.). — Streptomycin in the treatment of tuberculous in humans. I. Meningitis and generalised hematogenous tuberculosis. *Ann. of Inter. Med.* 1947, 27, 769-822.
- Mc DERMOTT (W.). — Toxicity of streptomycin. *Am. J. Med.* 1947, 2, 491-500.
- DESCUNS (P.) et GARRE (H.). — Valeur de la streptomycine dans le traitement des tuberculoses du cerveau et du cervelet. *Soc. de Chirurgie d'Alger*, 19 novembre 1949.
- DESMEULES (R.), GIROUX (M.) et RICHARD (P.). — Méningite tuberculeuse et streptomycine chez un enfant. *Laval. Méd.* 1949, 14, 12-22.
- DESPIERRES (G.) et LE TACON (J.). — Les encéphalopathies au cours du traitement par la streptomycine. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 6 février 1950.
- DIDE (M.) et DENJEAN (H.). — Plaque de méningite tuberculeuse de la région tubérienne. Agitation catatonique ; syndrome infundibulo-tubérien ; pseudo-paralysie en flexion. *L'Encéphale*, 1931, 26, 181-197.

- DIMITRI (V.). — Algunos aspectos de la tuberculosis del encefalo. *Riv. neurol. de Buenos Aires*, 1937, 2, 79-106.
- DOLLFUS (M. A.) et AUVERT (J.). — Les lésions ophtalmoscopiques au cours des méningites tuberculeuses et des miliaires pulmonaires traitées par la streptomycine. *Semaine des Hôp.*, 1950, 26, 854-857.
- DONIACH (J.). — Changes in the meningeal vessels in acute and chronic (streptomycin treated) tuberculous meningitis. *J. Path. a Bact. London*, 1949, 61, 253-259.
- DREHER (R.). — Untersuchung einiger Fälle von tuberkulöser und eitriger meningitis. *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1899, 15.
- DREYFOUS (F.). — *Essai sur les symptômes protubérantiels de la méningite tuberculeuse*. Thèse, Paris, 1879.
- DUBIN (A.). — *Le traitement par la streptomycine des primo-infections et des méningites tuberculeuses du nourrisson*. Thèse, Paris, 1949.
- DUBOIS-MANNE (R.). — Aspects du problème de la méningite tuberculeuse des enfants. *Bruxelles Méd.* 1949, 29, 3347-3358.
- DUBOIS (R.). — La posologie générale du traitement des méningites. *Réunion de l'O. M. S.*, Paris, février 1950.
- DUBOIS (R.) et LINZ (R.). — Note préliminaire sur les observations recueillies en cours d'un essai de traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Bull. de l'Acad. Roy. de Med. de Belgique*, 1947, 12, 13-31.
- DUBOIS (R.), LINZ (R.), DELCOURT (R.) et Van WIEN (H.). — Observations recueillies au cours d'un essai de traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Acta Poediat. Belgica*, 1949, 3, 5-144.
- DUBOIS (R.), LINZ (R.), LESCHANOWSKI (H.), SCHLESSIER (R.) et WATTIEZ (R.). — Observations recueillies au cours d'un essai de traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. Premier mémoire. *Acta Poediat. Belgica*, 1947, 1, 193-272.
- DUHAMEL (S.). — *A propos de 133 cas de méningite tuberculeuse traités par la streptomycine*. Thèse, Paris, 1950.
- DUMONT (M.). — *Le problème de la curabilité de la méningite tuberculeuse*. Thèse, Paris, 1939.
- DUPUY-DUTEMPS. — Cause de l'absence très fréquente de stase papillaire malgré l'hypertension céphalo-rachidienne dans la méningite tuberculeuse. *Arch. d'Ophthalmologie*, 1909, 29, 465-490.
- DUROUX (A.), MARTY (J.) et ABLARD (G.). — Hémiplegie mortelle à début brutal, survenue tardivement au cours d'une méningite tuberculeuse favorablement influencée par la streptomycine. Etude anatomo-clinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*. 1950, 66, 485-489.
- E —
- ECKSTEIN (A.). — Contribution à l'étude de l'influence prédisposante des saisons et de l'âge dans la méningite tuberculeuse. *Ann. Poediatrici*, Bâle, 1949, 303-308.
- EDWARDS (A. C.) et WHITE (A. W.). — Multiple tuberculous lesions in brain of child (tuberculous encephalitis). *Amer. J. Dis. Child.*, 1932, 43, 396-402.
- ENGEL (S.). — The choroïd plexus in the origin of tuberculous meningitis. *J. Path. a Bact.*, London, 1944, 56, 115-121.
- ETTLINGER (Ch.). — Lésions des méninges rachidiennes et des racines rachidiennes dans la méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.* 1896, 48, 23-25.
- EUZIERE (J.), CHAPTAL (J.) et PASSOUANT (P.). — Méningite tuberculeuse et streptomycine. Contrôle électro-encéphalographique. *Rev. Neurol.*, 1948, 80, 589-595.

- EUZIÈRE (J.), PASSOUANT (P.) et LATOUR (H.). — La « souffrance basale » de la méningite tuberculeuse. *Rev. Neurol.*, 1950, 82, 566-567.
- EUZIÈRE (J.), VIDAL (J.), VIALLEFONT (H.) et GUIBERT (H.). — Lésions tuberculeuses de la moelle et des méninges dorso-lombaires. Examen anatomopathologique. *Ann. Médico-psychologiques*, 1943, 2, 198-207.
- EXBRAYAT (Ch.). — *Les problèmes que pose le traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses de l'adulte*. Thèse, Lyon, 1949.

— F —

- FARRINGTON (R. F.), HULLSMITH (H.), BUNN (P. A.) et Mc DERMOTT (W.). — Streptomycin toxicity : reactions to highly purified drug on long continued administration to human subjects. *J. A. M. A.*, 1947, 134, 679-688.
- FATTOVITCH (C.). — Contribution à l'étude anatomo-clinique des tuberculomes du cerveau. *Ospedale psich.*, 1938, 6, 557-584.
- FAURE-BEAULIEU (M.) et BRUN (Mlle C.). — Le virus tuberculeux dans six cas de méningite de l'adulte. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 657-659.
- FAZIO (C.). — Osservazione cliniche ed anatomopatologiche su di un caso di meningite tuberculare trattato con streptomycin. *Riv. Pat. Nerv.*, 1948, 69, 124-142.
- FELD (M.). — Considérations sur l'hydrocéphalie ventriculaire. *Semaine des Hôp.*, 1948, 24, 317-320.
- FELD (M.). — Neuro-chirurgie des méningites tuberculeuses. Premiers résultats. *Le Bulletin Méd.*, 1948, 69, 31-32.
- FELD (M.). — Etude neuro-chirurgicale de la méningite tuberculeuse. *Semaine des Hôp.*, 1949, 25, 3592-3603.
- FELD (M.). — Tuberculome du cervelet au cours d'une granulie. Ablation. Guérison. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 25-27.
- FELD (M.) et SICARD (J.). — Sur 2 cas de tubercule du chiasma. *Rev. Neurol.*, 1947, 79, 664-666.
- FELDMANN (W. H.), HINSHAW (H. C.) et MANN (F. C.). — Streptomycin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1945, 52, 269-298.
- FISHER (E. D.) et MANN (L. B.). — Tuberculous meningitis as a cause of papilledema. Report of case with coexistence of tuberculous meningitis, multiple small tuberculomas and a meningioma of the posterior fossa. *Bull. of the Los Angeles Neurol. Soc.*, 1948, 13, 56-60.
- FITE, PAINE (T.), MURRAY (R.), SEELER (A. O.) et FINLAND (M.). — Streptomycin in the treatment of meningitis : report of 27 cases treated at the Boston City Hospital. *Ann. of Intern. Med.*, 1947, 27, 494-519.
- FLORY (M.), CURTIS (R.), CORRELL (S. W.), KIDD (J. G.), STEVENSON (L. D.), ELLSWORTH (C.), ALVORD, Mc DERMOTT (W.) et MUSCHENHEIM (C.). — Modifications of tuberculous lesions in patients treated with streptomycin. *Am. Rev. Tuberc.*, 1948, 58, 421-449.
- FOUQUET (J.). — Streptomycine et tuberculose, *Presse Méd.*, 1948, 56, 131-132.
- FOUQUET (J.). — Le diagnostic précoce de la méningite tuberculeuse, *Semaine des Hôp.*, 1950, 26, 844-849.
- FOUQUET (J.), HEIMANN (Mlle V.), MEYER (B.) et HENNEQUET. — Résultats de deux ans de traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant par la streptomycine au Centre de la Salpêtrière. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 553-557.
- FOUQUET (J.), HEIMANN (Mlle V.), TEYSSIER (L.), MEYER (B.) et GIRAUD. — Réflexions sur les méningites survenant au décours des miliaires et des primo-infections traitées par la streptomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 1264-1271.

- FOUQUET (J.) et SCHERRER (J.). — Etude des troubles psychiques des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, 64, 811-816.
- FRANCO (F. DE). — Valore delle esame del liquor durante la cura della meningite tuberculare con la streptomycina. *Il Policlinico*, 1948, 54, 7-9.
- FULTON (J. F.). — *Physiologie du système nerveux*. Vigot édit., 1947.
- FURTADO (D.) et CARVALHO (O.). — Troubles psychiques dans le traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Ann. Médico-psychologiques*, 1948, 2, 188-192.
- FURTADO (D.) et MARQUES (V.). — La tuberculose du système nerveux au Portugal. *Semaine des Hôp.*, 1951, 21, 26-28.

— G —

- GAQUÈRE (A.) et GUÉRIN (A.). — Myélite apparue au cours d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 1192-1194.
- GARSHE (R.) et OSUCHON (F.). — Etude clinique de la méningite tuberculeuse de l'enfant après traitement prolongé par la streptomycine. *Arch. fur Kinderheilk. Stuttgart*, 1950, 133, 113-138.
- GAUJOUX (E.), MESTREZAT (W.) et BRUNEL. — Rétention d'urines au cours d'une méningite tuberculeuse cérébrospinale. *Montpellier Méd.* 1909, 28, 539-542.
- GERBASI (M.) et BURGIO (G. R.). — Amaurosi nel corso di meningite tuberculare trattata con streptomycina, regredita in sequitofo cura novocainica endovena. *Gior. di Med. Palermo*, 1947, 5, 99-103.
- GERNEZ-RIEUX (Ch.), MINET (J.), NAYRAC (P.) et PIERRET (R.). — Etude critique de la valeur thérapeutique de la streptomycine (d'après 153 observations de maladies traitées au Centre Régional de Lille). *Progrès Méd.* 1948, 76, 131-136.
- GIBBS (F. A.) et GIBBS (E. L.). — The electroencephalogramm in encephalites. *Arch. of Neurol. Psychiatr.* 1947, 57, 184-192.
- GIOANNI (S.). — *Contribution au traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant par l'association streptomycine-antigène méthylrique*. Thèse Marseille, 1950.
- GIRAUD (G.), BARMES (A.) et MIROUZE (J.). — Encéphalites suraiguës déclenchées par des accidents aigus chez des tuberculeux pulmonaires chroniques. *Petit Congrès de la Soc. de Méd. de Marseille*, juin 1948.
- GIRAUD (P.), BERNARD (R.), ROVINSKI (R.), COIGNET (J.) et GIRAUD (H.). — Bilan actuel du traitement de la méningite tuberculeuse après 22 mois de fonctionnement au Centre de la Clinique Méd. infantile, à Marseille, *Pédiatrie*, 1949, 4, 503-507.
- GLUCK (G.) et GARAU (B.). — Tuberculose médullaire masquée par une myélite nécrotique. Aspects histologiques de la nécrose médullaire. *Riv. de Neurol.* 1938 ; 11, 219-246.
- GOIDSENHOVEN (Van F.) et STEVENS (R.). — Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire aiguë. Commentaire des premiers résultats obtenus par la streptomycine chez l'adolescent et chez l'adulte. *Rev. Méd. de Liège*, 1949, 4, 21-24.
- GONIN (A.), GALT (P.) EXBRAYAT (Ch.), NOEL (G.) et COLIN (M.). — Contribution à l'étude du traitement et du pronostic des méningites tuberculeuses (Statistique du Service annexe de Streptomycine des Hôpitaux de Lyon). *J. de Méd. Lyon*, 1950, 31, 237-252.
- GONZALEZ PINTO (R.), GONZALEZ LOPEZ (R.) et LOFEZ et ALBERCA (E.). — Méningite tuberculeuse et streptomycine. Note préliminaire à propos d'un cas en traitement. *Médecina Clinica*, Barcelone, 1947, 8, 407-410.

- GOUGEROT (H.). — *Bacilliose non folliculaire*. Thèse, Paris, 1909.
- GOVARTS (P.) et DURIEU (M.). — Méningite tuberculeuse. Son traitement par la streptomycine. Note préliminaire. *Rev. Méd. de Liège*, 1949, 4, 33-34.
- GRAF (K.). — Dose de streptomycine et action neuro-toxique. *Schweiz. Med. Wochenschrift*, Bâle, 1949, 79, 793-799.
- GRATIA (A.). — Leçons à tirer de la conférence universitaire sur le traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses et de la granulie. *Rev. Méd. de Liège*, 1949, 4, 48-50.
- Mc GREGOR (A. R.) et GREEN (C. A.). — Tuberculosis of the central nervous system with special reference to tuberculous meningitis. *J. Path. a Bact.* 1937, 45, 613-645.
- Mc GREGOR (A. R.), KIRKPATRICK (H. J. R.) et GRAIG (W. J.). — Meningeal tuberculosis ; bacteriology and pathology. *Edinburgh Med. J.* 1935, 42, 138-145.
- GREIN (G.) et GAUPP (R.). — Der liquor bei der Arachnitis spinalis adhaesiva. *Der Nervenarzt*, 1941, 14, 166-169.
- GROS (C.) et MIROUZE (J.). — Tuberculomes multiples du cerveau. *Semaine des Hôp.*, 1950, 26, 4556-4559.
- GUILLAIN (G.), BERTRAND (I.) et LEREBoullet (P.). — Hydrocéphalie provoquée par une lésion systématisée des plexus choroïdes d'aspect tuberculoïde et d'origine indéterminée. *Rev. Neurol.* 1935, 689-695.
- GUILLAIN (G.), LAROCHE (G.) et LECHELLE (P.). — La réaction du benjoin colloïdal dans la méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 104, 81-82.
- GUILLON (M.). — Accidents neurotoxiques de la streptomycinothérapie. *Semaine des Hôp.* 1950, 26, 857-863.

— H —

- HARVIER et CHABRUN. — Syndrome de la queue de cheval chez un tuberculeux. Radiodiagnostic lipiodolé. Arachnoïdite diffuse adhésive lombo-sacrée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1925, 49, 290-294.
- HASKOVEC (L.). — Contribution à l'étude de la tuberculose de la moelle épinière. *Arch. de Neurol.* 1895, 30, 177-201.
- HASSIN (G.). — Histologic studies in meningitis. *Arch. Neurol. a. Psych.*, 1932, 28, 789-809.
- HENDTLASS et GARRE. — Méningite tuberculeuse ; un cas avec syndrome de Froin partiel. *P. Méd. Argentina*, 1933, 2572-2578.
- HENSEN (H.). — Uber meningo-myelitis tuberculosa. *Deutsch. Z. Nervenheilk.* 1902, 20, 240.
- HEUYER, LEBOVICI et MARTINETTI. — Démence infantile consécutive à une méningite tuberculeuse traitée d'une façon intensive par la streptomycine. *Soc. de Pédiatrie, Paris*, 18 janvier 1950.
- HINSHAW (H. C.), FELDMANN (W. H.) et PFUETZE (K. H.). — Streptomycin in treatment of medical tuberculosis. *Am. J. Med.* 1947, 2, 429-435.
- HOOFI (C.) et DENEVE (V.). — La streptomycine dans le traitement de la méningite tuberculeuse. *Rev. Méd. de Liège* 1949, 4, 11-15.
- HOUCID (Mlle A.). — *Les modifications des vaisseaux dans la méningite tuberculeuse aiguë*. Thèse, Genève, 1909.
- HUEBSCHMANN (P.). — Anatomo-pathologie de la tuberculose. *Springer Edit.*, 1928, 435-460.
- HUEY (A. J.). — A case of nasal tuberculosis terminating tuberculous meningitis. *N. Y. Med. J.*, 1909, 90, 265.
- HUTINEL. — *Traité des Maladies des enfants*, 1909, Tome V.

HYVERT (M.). — L'imprégnation tuberculeuse, facteur étiologique et primordial des psychoses primitives. Les psycho-encéphalites de la tuberculose atypique. *L'Encéphale*, 1948, 37, 236-260.

— I —

ISIBASI (T.). — Ueber die fibrinoiden Gefässveränderungen bei der tuberkulösen meningitis. *Trans. Soc. Path. Japon.* 1936, 26, 68-74.

ISOLANI. — Contribution clinique et anatomo-pathologique à l'étude de la tuberculose du cerveau. *Neopsych.* 1938, 4, 271-301.

IVANOVA. — Méningite tuberculeuse : aspect clinique et bactériologique d'une tuberculose chronique de l'espace sous-arachnoïdien. *Probl. Tub.* 1939, 91-94.

— J —

JACOB (P.), FAVORY (A.) et MAILLARD. — Un cas de névrite rétrobulbaire au cours d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 587.

JACOTTET (M.). — Streptomycine et méningite tuberculeuse. *Médecine et Hygiène, Genève*, 1948, 6, 293.

JANBON (M.). — La notion de streptomycino-résistance et ses conséquences. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*. Réunion consacrée à la streptomycine, juin 1949.

JANBON (M.) et BERTRAND (L.). — Résultats du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, Réunion consacrée à la streptomycine, 17 juin 1949.

JANBON (M.) et BERTRAND (L.). — La mort par souffrance bulbaire avec L. C. R. subnormal au décours de la tuberculose méningée traitée par la streptomycine : rôle de l'arachnoïdite kystique de la fosse postérieure. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 3 mars 1950.

JANBON (M.), BERTRAND (L.), CAZABAN (R.) et SALVAING (J.). — Aspects ophtalmoscopiques de la tuberculose méningée traitée par streptomycine. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 30 juin 1950.

JANBON (M.), BERTRAND (L.), IZARN (P.) et CHARDENON (P.). — Streptomycine et méningites tuberculeuses. *Montpellier Médical*, 1948, 34, 345-355.

JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Zona et syndrome de Claude Bernard-Horner symptomatiques d'arachnoïdite cervicale tuberculeuse. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 29 Avril 1949.

JANBON (M.), BERTRAND (L.), et SALVAING (J.). — La mort par souffrance végétative dans la tuberculose méningée. *Presse Méd.*, 1951, 59, 720-724.

JANBON (M.), PASSOUANT (P.), BERTRAND (L.), LATOUR (H.) et SALVAING (J.). — Etude électroencéphalographique de la tuberculose méningée de l'adulte. Confrontation avec les documents radiologiques et anatomiques. *Semaine des Hôp.* (sous presse).

JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.) et ALRAM (D.). — Syndrome dyssendocrinien avec vergetures au cours d'une tuberculose méningée. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 17 février 1951.

JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), LEVY (A.) et CARLL (G.). — Nouveau cas de tétanie au cours de la tuberculose méningée traitée par streptomycine. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 2 février 1951.

JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Sur la fréquence réelle des arachnoïdites spinales dans la tuberculose méningée. *Semaine des Hôp.* 1951, 27, 363-365.

- JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Aspects cliniques des arachnoïdites spinales au cours de la tuberculose méningée. *Semaine des Hôp.* 1951, 27, 365-375.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Pathogénie de l'arachnoïdite spinale de la méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. Déductions thérapeutiques. *Semaine des Hôp.* 1951, 27, 375-381.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), JEAN (R.) et RIOUX (J.). — Les blocages spinaux des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. *Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier.* Réunion consacrée à la streptomycine, 17 juin 1949.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), et VERNHET (J.). — Les hydrocéphalies des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. *Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier.* Réunion consacrée à la streptomycine, 17 juin 1949.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.) et VINCENT (P.). — Tétanie et méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier*, 10 juin 1950.
- JANBON (M.) CAZAL (P.) et BERTRAND (L.). — La ponction-biopsie de foie dans les tuberculoses miliaires. *Presse Méd.*, 1949, 57, 854-856.
- JANBON (M.), MOUSTARDIER (G.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Réactions de Bordet-Wassermann positives dans le L. C. R. au cours de la tuberculose méningée traitée par streptomycine. *Semaine des Hôp.* 1951, 27, 381-386.
- JOHNSON (H. C.), WALKER (A. E.), CASE (T. J.) et KOLROS (J. J.). — Effects of antibiotic substances on the cerebral nervous system. *Arch. of Neurol. a Psych.*, 1946, 56, 184-197.
- JOUIN (A.). — Similitude entre l'encéphalite léthargique et la méningite tuberculeuse chez l'enfant. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1921, 85, 594-596.
- JOUSSET (Th.). — *Etude et traitement de la méningite tuberculeuse.* Thèse, Paris, 1933.
- JUIF (J.) et LAUSECKER (Ch.). — Méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. Résultats thérapeutiques après 3 mois. Présentation de malade. *Soc. de Méd. de Strasbourg*, 26 mars 1949.

— K —

- KAUP (M.). — Ueber Gefäßstarkulose in weichen Hirnauten mit tödlicher intrazerebraler blutung. *Frankfort Zeit. f. Path.*, 1926, 34, 117.
- KAUDERS (O.). — Tuberkulose spinal meningomyelitis mit schweren ganglienzellveränderungen, zugleich ein Beitrag zur Vaccineurinkung. *Jb. Neur.*, 1935, 44, 171-183.
- KETELAER (Ch. I.). — Le traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Bruxelles Méd.*, 1948, 28, 22-25.
- KINCADE (G. F.), SAXTON (G. D.), MORSE (P. M.) et MATHISEN. — Les indications de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose. *Canadian Med. Ass. J. Montreal.* 1948, 59, 105-112.
- KIRSCHBAUM (W.). — Ueber die Tuberkulose des zentral Nervensystems. *Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1921, 66, 283-326.
- KLARFELD (B.). — Sur la méningite tuberculeuse spinale au cours du mal de Pott. *Rev. Neurol.*, 1910, 336.
- KLEIN (M. R.) et LEPINTRE (J.). — Les interventions chirurgicales dans le traitement des méningites tuberculeuses. *Semaine des Hôp.*, 1949, 25, 105-110.
- KMENT (H.). — Zur Meningitis tuberkulosa mit besonderer Berücksichtigung ihrer genese. *Z. Tbk.* 1924, Beih, n° 14.

- KOCH (O.). — Beiträge zur allgemeinen Pathogenese und Pathohistologie der Tuberkulösen Leptomeningitis. *Beitr. Z. Klin. Tuberk.*, 1940, 94, 183-258. 258.
- KOTORII. — Encephalitis epidemica und meningitis tuberculosa. *Fukuoka Acta Méd.*, 1938, 31, 97.

— L —

- LAEDERICH (L.) et LICHTENBERG (D.). — Un cas de méningite tuberculeuse de l'adulte, d'évolution très prolongée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, 51, 517-521.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Recherches histopathologiques sur l'écorce cérébrale des tuberculeux. *Revue de Médecine*, 1906, 26, 270.
- LAIGNEL-LAVASTINE et LIBER (A. F.). — Contribution à l'histopathologie de la méningo-encéphalite tuberculeuse. *L'encéphale*, 1935, 30, 77-96 et 171-184.
- LAINE, VERHAEGUE, DELECOUR, DELANNOY et BERTRAND. — A. propos d'une série de tuberculomes du cervelet ; considérations cliniques et thérapeutiques. *Soc. de Méd. du Nord*, 29 avril 1949.
- LASSEN (C. A.) et JENSEN (K. A.). — The passage of streptomycin from the blood into the cerebrospinal fluid. Provisional results of treatment in tuberculous meningitis. *Ugeskrift for Læger*. Copenhagen, 1948, 110, 1069-1078.
- LAVERGNE (V. de). — Le centre de streptomycine de Nancy. *Presse Méd.*, 1948, 56, 132-134.
- LAVERGNE (V. de) et HELLUY (J. R.). — Résultats éloignés du traitement de la méningite tuberculeuse. *Soc. de Méd. de Nancy*, 11 janvier 1950.
- LAVERGNE (V. de) et PIERQUIN (L.). — Traumatisme et méningite tuberculeuse. *Soc. de Méd. de Nancy*, 11 janvier 1950.
- LECHELLE (P.). — Considérations sur le diagnostic biologique de la méningite tuberculeuse. Eventualité de liquides céphalo-rachidiens normaux au cours de cette affection. *Semaine des Hôp.*, 1948, 24, 1095-1096.
- LECUIRE (J.), MARAL (R.) et EXBRAYAT (Ch.). — Essais de traitement des formes graves de méningite tuberculeuse par des injections intracarotidiennes répétées de streptomycine. *Rev. Neurol.*, 1950, 83, 497-500.
- LERIQUE-KOECHLIN (A.), TENART (J.), BRISSAUD (H. E.) et NEKOROCHEF (I.). — Caractères de l'E. E. G. au cours de la méningite tuberculeuse de l'enfant traitée par la streptomycine. *II^e Congrès International d'E. E. G.* Paris, septembre 1949.
- LESNE (E.), CAYLA, ROCHE et ALLARD. — Tuberculose congénitale transplacentaire avec méningite guérie par la streptomycine. *Semaine des Hôp.*, 1949, 25, 2803-2804.
- LEVADITI (C.), VAISMAN (A.), LÉVY (P.) et BARRAT (L.). — Méningite expérimentale. Effets de la streptomycine. *Bull. Acad. Nat. Méd.* 1948, 132, 739-746.
- LEVIN, LOUIS, CARR, DAVID, HELLMAN et FORDYCE. — The distribution of dihydrostreptomycin in various body fluids. *Am. Rev. Tuberc.*, 1948, 58, 531-536.
- LEVINSON (A.). — Streptomycin in tuberculous meningitis. *Am. J. of dis. of Child.*, Chicago, 1949, 77, 709-729.
- LHERMITTE (J.). — Etude histologique de la méningo-encéphalite tuberculeuse. *Rev. Neurol.*, 1910, 13, 49-51.
- LHERMITTE (J.) et KLARFELD (B.). — La myélite tuberculeuse au cours de la pachyméningite tuberculeuse. *Rev. Neurol.*, 1910, 15, 45-49.

- LIEGE (R.). — Traitements actuels de la méningite tuberculeuse de l'enfant. *Progrès Méd.*, 1950, 78, 484-489.
- LINCOLN (E. M.). — Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1947, 56, 75-109.
- LINCOLN (E. M.) et KIRMSE (T. W.). — The diagnosis and treatment of tuberculous meningitis in children. *Am. J. Med. Sciences*, Philadelphie, 1950, 219, 382-394.
- LOEPER (M.). — Tuberculose des plexus choroïdes et forme comateuse de la méningite tuberculeuse. *Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Masson et C^{ie}, Edit., 1906, 33-47.
- LOEPER (M.), et BACH (Ch.). — La forme comateuse de la méningite tuberculeuse de l'adulte et sa localisation choroïdo-ventriculaire. *Progrès Méd.*, 1942, 70, 447-449.
- LOESCHKE (A.). — Zur Kritik der streptomycinanwendung bei der meningitis tuberculosis. *Arch. Kinderheilk.*, 1948, 135, 159-168.
- LOFFLER (W.). — Klinische Erfahrungen in der streptomycintherapie der meningitis tuberculosa. *Schweiz. Ztschr. f. Tuberk.*, Bâle, 1948, 5, 368-370.
- LOFFLER (W.) et MOESCHLIN (S.). — Résultats du traitement associé de la méningite tuberculeuse par la streptomycine et l'acide paraminosalicylique comparés à ceux de la streptomycine seule. *Schweiz. Med. Wochschr.*, 1950, 80, 365-372.
- LORENZ (W.). — Sur la survenue simultanée d'un tubercule dans le cerveau et la moelle épinière. *Der Nervenarzt*, 1940, 76-79.
- LORTAT-JACOB (L) et SABAREANU (G.). — Hémorragie méningée au cours d'une méningite tuberculeuse. *Bull. et Mém. Soc. anat. Paris*, 1904, 29, 161-166.
- LOURIA (M. R.). — Tuberculous meningitis with transverse myelitis. *The Quart. Bull. of Sea View Hospital, Staten Island*, 1947, 9, 312-316.
- LUCCA (A.). — Su quattro casi di meningite tubercolare curati con streptomina. *Gior. di Batt. e Immunol.*, Turin, 1947, 37, 185-187.
- LUCCHETTI (G.). — Meningite e stato puerperale. Nota I. La meningite tubercolare. *Riv. di Ostetricia e Ginecologia*, Florence, 1947, 2, 164-189.
- LUZZATTO (A.). — La streptomycina nella tubercolosi del nevrasse et delle meningi. *Riv. Pat. Nerv.*, 1951, 72, 2-155.

— M —

- MADELAINE. — *De la méningite tuberculeuse en plaques*. Thèse, Paris, 1898.
- MALDAGUE (L.), DENYS (P.) et MICHEL (E.). — Traitement de la méningite tuberculeuse et de la granulie pulmonaire de l'enfant par la streptomycine. Rapport préliminaire sur les résultats obtenus à l'Institut de Pédiatrie de Louvain. *Rev. Méd. de Liège*, 1949, 4, 16-19.
- MARCOVICI (M.). — *Contribution à l'étude clinique et anatomopathologique des tuberculomes intra-craniens*. Thèse, Bucarest, 1935.
- MARSAN (C. A.) et FONDA (G.). — Su di un caso atipico di meningite tubercolare. *Nin. Med.*, Turin, 1947, 135, 155-157.
- MARTIN (R.), PASQUINUCCI (G.), SUREAU (B.), CHABBERT (Y.), JUNOD (Ch.), BARME (Cl.), SHURE (O.) et KIENER (J.). — Le traitement moderne des méningites tuberculeuses. Complications et tests de guérison. *Paris Méd.*, 1950, 40, 181-188.
- MARTIN (R.), SUREAU (B.) et CHABBERT (Y.). — Rôle du laboratoire au cours d'un traitement par la streptomycine. Etude des échecs. *Presse Méd.*, 1948, 56, 122-124.
- MARTIN et VAUDREMER. — Etudes sur la pathogénie de la méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. de Biol.*, 1898, 1067-1068.

- MARTINHO DA ROCHA (J.). — Leptoméningite tuberculeuse de l'enfant. Pathogénie et traitement. *Brasil. Medico., Rio de Janeiro*, 1949, 3-11.
- MASSELOT (F.), HALFON (S.) et BENATTAR (A.). — Remarques sur le traitement de la méningite tuberculeuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 580-583.
- MASSIAS (C.). — Méningites tuberculeuses de l'adulte avec polynucléose du L. C. R. : 13 cas personnels. *Semaine des Hôp.*, 1947, 23, 2955-2961.
- MATTEI (C.), GASTAUT (H.) et BALOZET (P.). — Aspects de pachyméningite tuberculeuse de la base et lésions cérébrales après traitement prolongé par streptomycine. *Soc. de Méd. de Marseille*, 22 décembre 1948.
- MATTEI (C.), SARRADON (P.), TRISTANI (M.), ROVINSKI (J.), RANQUE (M.), BALOZET (P.), MATTEI (C.), BARBE et HÉRITIER. — Aspects de l'évolution favorable des signes cliniques et liquidiens dans les méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1948, 132, 321-324.
- MATTEI (C.), SARRADON (P.), TRISTANI (M.), ROVINSKI (J.), BALOZET (P.), MATTEI (C.), BARBE et HÉRITIER. — Note sur la conduite et le rythme du traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses de l'adulte. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1948, 132, 407-408.
- MAZET (G.). — Etude pathogénique de la méningite tuberculeuse. *L'Encéphale*, 1946-47, 36, 110-121.
- MAZET (G.). — *Le virus tuberculeux neurotrope*. Gastaud, édit., Nice, 1944.
- Medical Research Council (MARSHALL G. and Coll.). — Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet*, 1948, 254, 582-596.
- MEHAS et TRUAX. — Streptomycin in tuberculous meningitis. *J. A. M. A.*, 1947, 135, 155-157.
- MERLE. — *Etude sur les épendymites cérébrales*. Thèse, Paris, 1910.
- MEYER (B.). — Traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant. *Semaine des Hôp.*, 1950, 26, 850-854.
- MINET (J.), LINQUETTE, DESRUELLES et PRUVOT (P.). — Réaction méningée transitoire au cours d'une tuberculose pulmonaire traitée par la streptomycine. *Soc. Méd. du Nord*, 27 janvier 1950.
- MINET (J.), LINQUETTE et GRAUX. — Syndrome d'Aran-Duchenne réalisé par une pachyméningite cervicale tuberculeuse. *Soc. Méd. du Nord*, 25 mars 1949.
- MINET (J.), LINQUETTE, GRAUX et NIQUET. — Tétanie neurogène au cours d'une méningite bacillaire traitée par la streptomycine. *Soc. Méd. du Nord*, 27 mai 1949.
- MINKOWSKI (M.). — Sur les altérations anatomiques des voies cochléaires et vestibulaires du bulbe dans un cas de méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Médecine et Hygiène*, Genève, 1948, 130, 293.
- MOINDROT, GAILLARD et CHARLES. — Les troubles labyrinthiques provoqués par la streptomycine. *J. Méd. de Lyon*, 1948, 661-671.
- MOLITOR (H.) et KUNA (S.). — Travaux pharmacologiques sur les propriétés neurotoxiques de la streptomycine : les relations entre l'action neurotoxique aiguë et tardive. *Arch. Int. de pharmacodynamie et de thérapie*, Gand, 1949, 78, 197-202.
- MOLLARET (P.). — Sentiments actuels sur la streptomycinothérapie. *Presse Méd.*, 1948, 56, 124-126.
- MOLLARET (P.), RENARD (G.) et TRANOS (Mme). — Les symptômes oculaires de la méningite tuberculeuse non traitée ou traitée par la streptomycine. *Ann. de Méd.*, 1959, 50, 321-352.
- MONBRUN (A.) et LAVAT (J.). — Les manifestations ophtalmoscopiques de la granulie et de la méningite tuberculeuse. *Bull. Soc. Ophtol.*, Paris, 1947, 311-320.

- MONTANDON (A.). — Les troubles des fonctions cochléo-vestibulaires dans le traitement par la streptomycine. *Médecine et Hygiène*, Genève, 1948, 130, 293.
- MONTGOMERY (G. L.). — La streptomycine dans la méningite tuberculeuse chez l'enfant. Résultats anatomo-pathologiques dans six cas mortels. *Glasgow Med. J.*, 1948, 235-247.
- MOORE (R.). — Multiple tuberculoma and infarctions of the brain ; report of a case. *Arch. Neurol.*, 1930, 23, 795-797.
- MOREAU (R.), BOUDIN (G.), CLER (R.) et GRAVELEAU. — A propos de trois observations de méningite tuberculeuse avec très forte hyperalbuminose rachidienne. *Rev. Neurol.*, 1946, 56, 245-247.
- MORITZ (D.). — Recherches sur la pathogénie de la réaction méningée tuberculeuse toxico-allergique chez l'enfant. *Helvetica Paediat. Acta*, 1947, 2, 332-338.
- MOURICQUAND (G.), BERTOYE (P.), BERNHEIM (M.), FAYARD (C.), LANTERNIER (Mlle) et CARRON (R.). — Bilan actuel du traitement des méningites tuberculeuses dans les services de Pédiatrie lyonnais. *Pédiatrie*, 1949, 4, 507-509.
- MULLER (B.) et ANNINO (R.). — A propos du traitement de la méningite tuberculeuse. La méthode de Cocchi. *J. de Méd. Lyon*, 1950, 395-398.
- MURANO (G.). — Reperti cranio-encefalografica nella meningiti tuberculare curata con streptomycina. *Pediatr. Riv.* 1948, 56, 657-700.
- MUSOTTO (G.). — Action sur le nevraxe de la streptomycine introduite par ponction cisternale. (Recherches d'ordre expérimental). *Riv. pat. e clin. della tubercolosi, Bologna*, 1950, 23, 24-35.

— N —

- NADAL (L.). — Tuberculose du système nerveux ; in *Traité de Pathologie médicale de Sergent*. (Tuberculose II. T. XVIII).
- NASTASE (N.). — Tuberculose méningée avec polynucléose du L. C. R., *Spitalul*, 1907, 27, 56-58.
- NAYRAC (P.), FONTAN (M.), GOUDEMAND (M.) et CLAY (A.). — Complications encéphaliques des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. *Soc. Méd. du Nord*, 28 mai 1948.
- NAYRAC (P.), LAINE (E.), FONTAN (M.), GOUDEMAND (M.), NIQUET (G.), CLAY (A.) et WAROT (P.). — Le streptomycinothérapie intraventriculaire systématique des méningites tuberculeuses. *Semaine des Hôp.* 1949, 25, 3311-3313.
- NAYRAC (P.), LAINE (E.), FONTAN (M.), NIQUET (G.) et GOUDEMAND (M.). — Les voies d'introduction de la streptomycine dans la méningite tuberculeuse. *Soc. Méd. du Nord*, 30 septembre 1949.
- NICOD (J. J.). — L'anatomie pathologique de la méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Praxis* (Berne), 1948, 37, 940.
- NICOLAS (L.). — *Eléments du pronostic de la méningite tuberculeuse de l'enfant traitée par la streptomycine*. Thèse, Paris, 1950.
- NITTI (V.) et CURCI (G.). — Possibilitè d'errore a seguta di tempora streptomycinica nella diagnostica liquorale delle meningiti tubercolari. *Arch. di Fisiologia*, 1947, 2, 667-670.

— O —

- ODDO et OLMER. — Note histologique sur les myélites tuberculeuses. *Rev. Neurol.*, 1901, 11, 441.
- OLSEN (C. W.) et BROWN (A. F.). — Hemiplegia in tuberculous meningitis. Its etiology and incidence. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 1942, 7, 189-193.

- OPHULS. — Ueber Ependymveraenderungen bei tuberkuloeser meningitis. *Arch. f. Path. Anat. Berlin*, 1897, 305-323.
- OPIN. — Les gaines du nerf optique dans un cas de méningite tuberculeuse. *Arch. d'Ophthalm.* 1907, 29, 87-89.
- ORASANU (C.). — *La tuberculose des centres nerveux*. Thèse, Bucarest, 1936.

— P —

- PAGLIARI (L.). — Positive Wassermann reaction of cerebrospinal fluid ; case. *Policlinico*, 1929, 36, 1136-1138.
- PAILLAS (J. E.) et DUPLAY (J.). — A propos du traitement chirurgical de la méningite tuberculeuse. *Pédiatrie*, 1949, 4, 519-512.
- PAINCHAUD, CARON et SAMSON. — Méningite tuberculeuse avec syndrome de Froil. Etude anatomo-clinique du cas. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Univ. Québec*, 1935, 237-332.
- PAINE (T. F.), NURRAY (R.), SEELE (A. O.) et FINLAND (M.). — Streptomycin in the treatment of meningitis. *Ann. of Intern. Med.* 1947, 27, 494-518.
- PAISSEAU (G.) et LACQUERRIERE (Mme). — Episodes méningés tuberculeux curables et bacilloles méningées. *Ann. de Méd.*, 1935, 37, 205-219.
- PANA (C.) et BRUSTOLON (A.). — Reperti anatomici di un caso di idrocefalo dopo cura con streptomicina. *Ann. Ist. Carlo Forlanini*, 1948, 11, 274-284.
- PANA (C.) et LUCCHESI (M.). — Reperti anatomo-patologici di due casi di meningite tuberculare trattati con streptomicina. *Ann. Ist. Carlo Forlanini*, 1947, 10, 385-392.
- PASQUINUCCI (G.). — La terapia streptomycinica della meningite tuberculare. *Relazione al XIX Congresso Italiano di Pediatria Stresa*, octobre 1948.
- PATOIR, WAREMBOURG, CORNILLE et CHITTIAENS. — Miliaire tuberculeuse et méningite avec xanthochromie du L. C. R. et bradycardie chez un homme de 50 ans. *Echo Méd. du Nord*, 1934, 294-295.
- PATON (R.). — The clinical significance of choroidal tubercles. *Ann. Int. Méd.*, 1932, 5, 997.
- PAULIAN (D.) et BISTRICEANO (I.). — Contribution à l'étude anatomo-clinique des tuberculomes intra-craniens. *Paris Méd.*, 1935, 25, 429-433.
- PAULIAN (D.) et TURNESCO. — *Les arachnoïdites spinales adhésives*. 1 vol., Masson, édit. Paris, 1933.
- PAUPE. — *De la forme hémorragique de la méningite tuberculeuse de l'adulte*. Thèse, Paris, 1905.
- PECHER (Y.). — Traitement de la méningite tuberculeuse. *Presse Méd.*, 1949, 57, 635-638.
- PEDONE (S.) et BARTOLI (O. B.). — Ricerche sulla influenza della streptomycinica nella meningite tuberculare sperimentale del coniglio. *Riv. di Clin. Pediat.*, Florence, 1947, 45, 707-716.
- PERENYI (G.). — Meningitis basilaris kezeleise streptomycinall. *Orvosok Lapja*, Budapest, 1947, 3, 1667-1670.
- PERON (A.). — Recherches sur la tuberculose des méninges. *Arch. gen. de Méd.*, 1898, 412-433 et 567-586.
- PICARD (R.). — *Etude de l'audiogramme dans les méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine*. Thèse, Paris, 1949.
- PILLOTTI. — Positive Wassermann in cerebrospinal fluid in non syphilitic meningitis. *Policlinico*, 1937, 34, 1535.
- PINTUS (G.). — Sui tuberculomi del nucleo lenticolare. *Arch. gen. di neurol.* 1933, 14, 279-301.

- PISANI (D.) et FRANCO (F. de). — L'évolution spontanée et thérapeutique du syndrome liquidien dans la méningite tuberculeuse. *Il Cervello*, 1948, 24, 217-240.
- PLAZY et MONDON. — Sur un cas de guérison de méningite tuberculeuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, 51, 302-303.
- PLUMIER (L.). — Résultats obtenus au service de Pédiatrie de l'université de Liège dans le traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Rev. Méd. de Liège*, 1949, 4, 20.
- PODESTA (G. B.). — Negative Wassermann with positive cerebrospinal fluid findings ; case. *Policlinico*, 1927, 24, 352.
- POROT (M.) et DESTAING (F.). — Streptomycine et troubles mentaux. *Ann. Méd. psychol.*, Paris, 1950, 2, 47-74.
- PORTMANN. — Les complications cochléaires de la streptomycine. *Soc. d'O. R. L. de Paris*, 23 novembre 1949.
- POURSINES (Y.). — Les encéphalites allergiques de nature infectieuse. *Congrès des Méd. Neurol. et alien. de France. Besançon*, juillet 1950.
- PRAY (L. G.). — Lumbar puncture as factor in pathogenesis of meningitis. *Am. J. Dis. Childhood*, 1941, 62, 295-308.
- PUECH (P.), MORICE (J.), BRUN (M.) et CLEMENT (J.). — Cisternographie : indications dans les syndromes hypophysiochiasmatiques et dans les blocages de la circulation céphalo-rachidienne. Cisternostomie : indications et résultats. *Semaine des Hôp.*, 1950, 26, 4831-4836.
- PUECH (P.), PARAT (Mlle J.) et LUQUET (P.). — Manifestations neuropsychiatriques liées à des troubles de l'hydrodynamique cérébro-méningée chez les tuberculeux. *Ann. Médico-psychol.*, 1947, 105, 548-552.

— R —

- RACINS (A. B.). — The pathogenesis of tuberculous leptomeningitis. *J. Lab. a. Clin. Med.*, 1936, 41, 1217.
- RATCHEV (L.), BAKALOVA (L.), KIROV (I.), GUISSO (G.) et NEMSKY (B.). — Streptomycin in treatment of tuberculous meningitis and miliary pulmonary tuberculosis. *Ann. Méd. Sofia*, 1948, 40, 354-380.
- RAVINA (A.). — Recherches récentes sur l'anatomie pathologique, l'étiologie, la prophylaxie et le traitement de la méningite tuberculeuse. *Presse Méd.*, 1935, 43, 1526-1529.
- RAYBAUD (A.) et VILLA. — La méningite lymphocytaire aiguë curable tuberculeuse (7 cas). *Com. Méd. des Bouches-du-Rhône*, 31 mars 1947.
- RAYMOND. — Des différentes formes de leptomyélites tuberculeuses. *Rev. de médecine*, 1886, 230-259.
- RAYMOND et ALQUIER. — Méningo-encéphalite tuberculeuse en plaque (étude histologique). *L'encéphale*, 1909, 45-51.
- REGINSTER (A.). — Contribution à l'étude du traitement de la méningite tuberculeuse de l'adulte par la streptomycine. *Rev. Méd. de Liège*, 1949, 4, 32.
- REGNIERS (P.) et LANDSHÈRE (B. DE). — Observations au sujet du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Rev. Méd. de Liège*, 1949, 4, 25-29.
- RENAUX (B.). — Réactions méningées discrètes d'origine tuberculeuse, Thèse, Paris, 1949.
- REBAUT (L.). — Contribution à l'étude anatomo-clinique des méningites tuberculeuses. (Les méningodiencephalites). Thèse, Toulouse, 1950.
- RICCI (G.). — L'impiego della streptomycinina nella meningite tubercolare. *Il Policlinico*, Rome, 1948, 55, 321-333.

- RICCI (G.). — Biochemioterapia della meningite tubercolare. *Clin. Nuova*, 1948, 7, 385-394.
- RICCI (G.). — La méningose due à la streptomycine. *Lotta contro la tubercolosi*, 1947, 17, 251-258.
- RICH (A. R.) et MAC CORDOCK (H. A.). — The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, 1933, 42, 5-37.
- RIMBAUD (L.), SERRE (H.) et CAZAL (P.). — L'encéphalite tuberculeuse. *Rev. Neurol.*, 1941, 73, 563-578.
- RISER, GERAUD, BAUDOT et CAIZERGUES. — Lésions vasculaires dans la méningite tuberculeuse. *Soc. d'Oto-neuro-ophtalmol.* de Toulouse, 14 novembre 1949.
- RISER, GLEIZES et Mlle SALLES. — Nouvelles conceptions de la méningite tuberculeuse : données anatomo-pathologiques. *Revue d'Oto-neuro-ophtalmol.*, 1949, 21, 438-439.
- RIST (N.). — Le traitement des méningites tuberculeuses dans le service du Professeur Cocchi à Florence. *Schwiz. Zeits. f. Tuberk.* Bâle, 1948, 5, 41-48.
- RIZZO (C.). — Rapporti quantitativi tra tasso proteico totale e reazione di Wassermann nel liquor. Ricerca della zone limite tra ivalori normali e quelli patologici delle proteine del liquor. *Riv. di Patol. Nerv. Ment.* 1947, 68, 49-57.
- RIVOIRE (R.) et COLLEAU (A.). — Le traitement des méningites tuberculeuses par la streptomycine. *Presse Méd.*, 1949, 57, 632-633.
- ROGER (H.). — Formes cliniques, diagnostic et traitement de la méningite tuberculeuse de l'adulte. *Paris Médical*, 1934, 93, 177-187.
- ROHMER (F.) et GREINER (G.). — Troubles cochléo-vestibulaires et streptomycine. *Rev. d'Oto-neuro-ophtalmol.*, 1949, 21, 293-298.
- ROMANO (B.). — Compression médullaire dans la méningite tuberculeuse. *Ann. Ist. Carlo Forlanini*, 1943, 6, 527.
- ROMERO (A.). — Tubercoli multipli encefalici. *Riv. di Patol. nerv. e ment.*, 1938, 52, 81-98.
- ROSENTHAL (G.). — Le lavage céphalo-rachidien, temps préparatoire au traitement mycosique de la méningite tuberculeuse. *Thérapie, Paris*, 1948, 3, 96-97.
- ROSKAM (J.), HUGUES (J.), RENARD (C.) et SWALUE (L.). — Nos premiers essais de traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. *Rev. Méd. de Liège*, 1949, 4, 30-31.
- RUB (V. M.). — Serous meningitis : lesions of optic nerve. *Vestnik oftal.*, 1939, 15, 76-80.
- RUBIE (J.) et MOHUM (A. F.). — Tuberculous meningitis. Early diagnosis and a review of treatment with streptomycin. *Brit. Med. J.*, 1949, 338-345.

— S —

- SACCA (M.). — Evoluzione citologica e variazioni quantitative dell' albumina del liquor nella meningite tubercolare. *Med. Italiana*, Milan 1947, 27, 90-95.
- SAIFER (A.). — Etude de l'augmentation des globulines gamma et du fibrinogène dans le liquide céphalo-rachidien. *Journal of lab. a. Clin. méd. Saint-Louis*, 1950, 36, 130-134.
- SANCTIS MONALDI (T. de). — Modifications du L. C. R. dans la méningite tuberculeuse au cours du traitement par la streptomycine. *Ann. de Biol. Clin. Paris*, 1948, 6, 56-57.
- SCHACHTER. — Remarques neurologiques autour d'un cas de méningite tuberculeuse à évolution rapide. *Rev. Méd. de Naney*, 1937, 65, 99-103.

- SCHAFFLE (K.) et REISENBERG (M.). — The occurrence of positive Wassermann reactions in the cerebrospinal fluid of tuberculous and other non syphilitic cases of meningitis. *Am. J. of the Med. Sc.* 1929, 178, 632-637.
- SCHMIDT (M. B.). — Über zentrale tuberkulöse myelitis. *Beitr. Pathol. Anat.*, 1931, 87, 314-322.
- SCHONENBERG (H.). — Sur l'apparition d'hydrocéphalie interne au cours de la méningite tuberculeuse, avant et pendant le traitement par la streptomycine. *Ärztliche Wochenschr., Berlin*, 1950, 5, 106-111.
- SCHWARZ (J.). — Tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1948, 57, 63-94.
- SCOVILLE (W. B.) et BOWERS (J. Z.). — Tuberculous meningitis : case simulating brain tumor. *Arch. Pediatr.*, 1942, 59, 81-89.
- SEDALLIAN (P.), GALY (P.), LECUIRE (J.), VIALTEL (M.), MOINECOURT (J.), MARAL (R.) et EXBRAYAT (Ch.). — Les problèmes actuels posés par la méningite tuberculeuse de l'adulte. *J. de Méd. Lyon*, 1948, 477-490.
- SEDALLIAN (P.), MARAL (R.) et EXBRAYAT (Ch.). — Réflexions sur le traitement actuel de la méningite tuberculeuse de l'adulte. *J. de Méd. Lyon*, 1950, 643-672.
- SEDALLIAN (P.), VIALTEL (M.), MOINECOURT (J.), MARAL (R.) et L'HERMUZIERE (J. de). — Le centre de streptomycine de Lyon (adultes). *Presse Méd.*, 1948, 56, 137-138.
- SEMSETTIN YASATAN. — Cauda equina syndrome seklinde paraplegi gösteren bir meningo-radiculo-myelitis tuberculosa vakase. *Anadolu Klin., Ankara*, 1947, 2, 53-54.
- SIGUIER (F.), WELTI (J. J.), NEDEY et HERMAN. — Réactions méningées latentes, découvertes par la ponction lombaire systématique au cours des primo-infections tuberculeuses latentes. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 865-870.
- SIMS (E. B.). — A case of tuberculous meningitis treated with streptomycin without success. *Med. J. of Australia*, 1947, 2, 12-13.
- SIREDEY et TINEL. — Méningite tuberculeuse sans tubercules ; lésions inflammatoires diffuses des méninges avec nombreux bacilles de Koch. *Bull. et Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1907, 24, 290-292.
- SITT (W.). — Über flüchtige Schwere zerebrale aus fallserscheinungen bei tuberkulöser meningitis. *Der Tuberkuloseartz, Stuttgart*, 1948, 2, 522-525.
- SMITH (H.). — Un cas de méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Rev. Neurol.* 1947, 79, 263.
- SMITH (M.). — Les interventions neuro-chirurgicales dans le traitement des méningites tuberculeuses. *Réunion de l'O. M. S.*, Paris, février 1950.
- SMITH (H. V.) et DANIEL (P.). — Some clinical and pathological aspects of tuberculosis of central nervous system. *Tubercle*, 1947, 28, 64-80.
- SMITH (H. V.) et VOLLUM (R. L.). — Effets de l'association de la tuberculine et de la streptomycine intra-rachidienne dans la méningite tuberculeuse. *Lancet*, 1950, 259, 275-286.
- SMITH (H. V.), VOLLUM (R. L.), et CAIRNS (H.). — Treatment of tuberculous meningitis with streptomycin. *Lancet*, 1948, 254, 627-636.
- SOREL, LAZORTHES et THURON. — Les ventriculites post-meningitiques. *Rev. d'oto-neuro-ophtalmol.*, 1947, 19, 379-380.
- STEVENSON (L. D.), ALWARD (E. C. Jr) et CORREL (J. W.). — Degeneration and necrosis of neurones in eight cranial nuclei caused by streptomycin. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a Med.*, 1947, 65, 86-88.
- STROESCO et LEOVERAS (A.). — Estudio sobre la tuberculosis del sistema nervioso. *Arch. Argentinos de Neurol.*, 1938, 18, 98-141.
- Mc SWEENEY (C. J.). — A note on the streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *J. of the Med. Ass. of Eise, Dublin*, 1948, 22, 64-65.

— T —

- TAPIE (J.). — Rechute et récidive de méningite tuberculeuse chez un sujet traité avec succès par la streptomycine. *Semaine des Hôp.*, 1950, 26, 3116-3123.
- TAPIE (J.), LAPORTE (J.), et MONNIER (J.). — Les indications de la ponction lombaire dans la conduite du traitement des miliaires tuberculeuses. *Sem. des Hôp.* 1949, 25, 1877-1881.
- TAPIE (J.), LAPORTE (J.), PINEL, MONNIER (J.) et GONTIER (Mlle). — Evolution normale d'une rougeole dans la convalescence d'une méningite tuberculeuse traitée avec succès par la streptomycine. *Presse Méd.*, 1949, 57, 641-642.
- TAPIE (J.), MONNIER (J.), DELAUDE (A.) et GONTIER (Mlle). — Le dosage des chlorures du L. C. R. dans le diagnostic et la conduite du traitement des méningites tuberculeuses. *Presse Méd.*, 1950, 58, 809-810.
- TAPIE (J.), MONNIER (J.), GARIPUY (J.), DELAUDE (A.) et BOUISSOU (H.). — La ponction orbitaire de Bériel et l'injection de streptomycine par la fente sphénoïdale dans le traitement de la méningite tuberculeuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 698-705.
- TEN BOKKEL HUININK (S. A.). — Treatment of tuberculous meningitis with streptomycin. *Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskunde*. Haarlem, 1948, 2, 1118-1122.
- TERZANI (A.). — La nostra esperienza nella terapia con la streptomicina nella meningite tuberculare. *Minerva Medica*, Turin, 1948, 2, 62-65.
- THUREL (R.). — Meningite tuberculeuse avec blocage de l'espace sous arachnoïdien par une leptoméningite de la région cervico-dorsale. *Rev. Neurol.* 1947, 79, 446-447.
- TINEL (J.). — Les lésions de la moelle dans les méningites. *Rev. Neurol.*, 1910, 13, 1-6.
- TISON (F.). — Sensibilité comparée de la culture et de l'inoculation au cobaye pour la recherche des bacilles de Koch. *Semaine des Hôp.* 1949, 25, 389-391.
- TRAUT (E. F.). — C. S. F. in tuberculous meningitis. *Am. J. Med. Soc.*, 1942, 204, 670-674.
- TRELLES, MENDEZ et JIMENEZ. — Tuberculos del mesencephalo y del lobulillo paracentral. *Rev. de Neuropsiquiatria*, 1938, 1, 135-149.
- TSMINAKIS (C.). — Zur pathologischen Histologie der plexus choroidei. *Wien. Klin. Wochschr.*, 1903, 16, 1051-1054.

— U —

- UGURGIHI. — Meningites tuberculeuses subaiguë et chronique ; hydrocéphalie acquise. *Rev. di Pat. Nerv.*, 1931, 734
- URECHIA (C.). — Meningoencephalite tuberculeuse, difficulté de diagnostic. *Rev. Neurol.*, 1931, 63, 786-792.
- URECHIA (C.). — Le tableau de la chorée aiguë masquant une méningite tuberculeuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, 48, 53-55.
- URECHIA (F.). — Tuberculose cérébrale simulant une tumeur. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1938, 102, 328-333.

— V —

- VAJA (G.). — Episodes méningés curables au cours de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Méd.*, 1939, 53, 817-820.

- VALTIS (J.), MANGRIOT (S.) et CAPETANAKI (Mlle S.). — Résultats du traitement de la granulie et de la méningite tuberculeuse par la streptomycine après une année d'expérience. *Presse Méd.*, 1950, 58, 140-141.
- VERGA (P.) et BLASI (A.). — Rilievi anatomo-patologici in un caso di meningite tuberculare trattato con streptomicina. *Arch. di Tisiol.*, 1947, 2, 640-651.
- VERJAAL (A.). — The course of tuberculous meningitis under the influence of streptomycin. *Nederlandsch. Tijdschrift voor Geneeskunde Haarlem*, 1948, 1, 841-851.
- VIALARD. — Sur un cas de méningo-myélite tuberculeuse sans lésion du rachis. *Arch. Méd. Nav.*, 1932, 113, 241-247.
- VIALE (J.), TICINNESSE (J. B.) et LATIENDA (R. I.). — Syndrome de Froin en una meningitis tuberculosa. *Arch. Argent. de Tisiol.*, 1942, 18, 322-338.
- VIGOUROUX (A.). — Ecoulement du liquide céphalo-rachidien par les fosses nasales. *Presse Méd.*, 1909, 17, 345.
- VILLARET (M.) et TIXIER (L.). — Dissociation des données fournies par la clinique et le laboratoire dans certaines formes de méningite tuberculeuse. *Rev. Tuberc.*, 1906, 3, 1-14.
- VILLARET (M.) et TIXIER (L.). — Hémorragies méningées au cours de la méningite tuberculeuse. *Rev. Tuberc.*, 1907, 4, 171-178.
- VILLOTA (J.) et BURGO (L.). — Meningitis tuberculosa. *Acta Pediatr. Espanola*, Madrid, 1947, 5, 1025-1035.
- VINCENT (Cl.), HEUYER et VOGT (C.). — Tubercule pariéto-occipital opéré depuis trois ans. *Rev. Neurol.*, 1933, 65, 880-885.
- VOISIN (J.). — L'examen oculaire dans les méningites tuberculeuses. *Presse Méd.* (Suppléments), 1948, 56, 848 A.
- VOTTERO et BONAVIA. — Meningite tuberculare, caso con síndrome de Froin. *Rif. Medica*, 1933, 995-996.

— W —

- WAINERDI (H. R.) et WORTHEN (J. F.). — Treatment of tuberculous meningitis. *Arch. f. pathol. Anat. Physiol. und f. klin. Med.*, 1900, 160, 85-94. *Quart. Bull. of Sea View Hospital*, Staten Island, 1947, 9, 285-298.
- WALBAUM (O.). — Das Ependym der Hirnventrikel bei tuberkulöser meningitis. *Arch. f. pathol. Anat., Physiol. und f. klin. Med.*, 1900, 160, 85-94.
- WATTS et VIETS. — Tuberculous meningitis with an unusual cerebrospinal fluid. *New England J. Med.*, 1929, 200, 757-759.
- WEDEMMEYER (H. E.). — Ueber die Zellen in liquor cerebrospinalis der meningitis tuberculosa. *Klin. Wochensh.*, 1935, 24, 858.
- WHYTT (R.). — Observations on the Dropsy in the Brain. *Edinburgh*, 1768.
- WIEN (H. Van.). — Commentaires sur le diagnostic de la méningite tuberculeuse chez l'enfant. *Bruxelles Méd.*, 1949, 29, 3358.
- WINKELMANN (N. W.) et MOORE (M. T.). — Meningeal blood vessels in tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1940, 42, 315-333.
- WISSER (H.) et STREIT (M.). — Zur streptomycinbehandlung der meningitis tuberculosa. *Praxis*, Berne, 1947, 36, 445-447.

— Y —

- YILPO (A.). — L'étude du liquide céphalo-rachidien pendant le traitement et le pronostic de la méningite tuberculeuse. *Réunion de l'O. M. S.*, Paris, février 1950.

- YOUMANN (G. P.), WILLISTON (E. G.), FELDMAN (W. H.) et HINSHAW (H. C.). — Increase in resistance of tubercle bacilli to streptomycin : a preliminary report. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1946, 21, 126-127.

— Z —

- ZADEK (S.). — Ueber positiven Wassermann in liquor bei nichtluetischer Meningitis. *Münch. Med. Wochrift*, 1918, 1435.
- ZANGLE (J.). — Local diagnostic value of Wassermann reaction. *Ztschr. f. Halsnagen. u. Ohrenheil*, 1927, 17, 235.
- ZAU (F. D.) et WONG (Y. T.). — Streptomycin in tuberculous meningitis. *The Chinese Med. Journal, Shanghai*, 1948, 554-549.
- ZUBROD. — The necessity of intrathecal drug in the treatment of experimental meningitis. *Bull. of Johns Hopkins Hosp.*, 1949, 84, 180.
-

TABLE DES MATIÈRES

<i>Préface</i>	5
Avant-Propos	11
Introduction : La tuberculose méningée avant la streptomycine.	
I. — Les formes anatomo-cliniques	17
II. — Les modalités évolutives	20
I^{re} Partie : <i>ETUDE ANALYTIQUE DES FAITS.</i>	
CHAPITRE I : <i>Considérations d'ordre étiologique</i>	27
CHAPITRE II : <i>Les manifestations initiales de la tuberculose méningée</i>	31
I. — Les manifestations initiales typiques	31
II. — Les manifestations initiales atypiques	35
A. Les difficultés du diagnostic	35
B. Les éléments de présomption	36
CHAPITRE III : <i>Aspects de la tuberculose méningée traitée par la streptomycine</i>	41
I. — Les manifestations cliniques	42
II. — Les manifestations liquidiennes	55
III. — Les manifestations radiologiques	59
IV. — Les manifestations ophtalmoscopiques	74
V. — Les manifestations électroencéphalographiques	78
Conclusions	85
CHAPITRE IV : <i>Evolution de la tuberculose méningée traitée.</i>	86
1° Les guérisons	87
2° Les états séquellaires	88
3° L'évolution vers la mort	92

II^e Partie : ETUDE SYNTHETIQUE. LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES

CHAPITRE I : <i>Les constatations anatomiques</i>	101
I. — Etude macroscopique	101
A. Les lésions méningo-encéphaliques	101
B. Les lésions méningo-médullaires	113
II. — Aspects histopathologiques	113
A. Les lésions méningo-encéphaliques	114
I. — Les lésions des plexus choroïdes ..	114
II. — Les lésions du revêtement épendy- maire	117
III. — Les lésions de la base	118
IV. — Autres lésions extra-méningées ...	125
V. — Lésions du nerf optique et de ses méninges	126
VI. — Les lésions cochléovestibulaires ...	127
B. Les lésions méningo-médullaires	139
Conclusions	143
CHAPITRE II : <i>Les constatations expérimentales</i>	144
I. — Les notions acquises avant la streptomycine.	144
II. — Recherches personnelles	148
III. — Notions retirées de l'expérimentation	154
Conclusions	157
CHAPITRE III : <i>Les formes anatomo-cliniques</i>	158
I. — Les méningo-encéphalites	158
A. Les formes pures ou schématiques	159
1° Les formes méningo-diencéphaliques .	160
2° Les formes méningo-corticales	163
3° Les méningo-névrites	164
B. Les formes intriquées	169
II. — Les méningo-myélites	182
1° Les formes symptomatiques	183
2° Les formes évolutives	186
3° Les formes topographiques	192
4° Les formes associées	195
III. — Les méningo-névrxites	197
IV. — Les méningites pures	199
Conclusions	202

III^e Partie : LES PROBLEMES PHYSIO-PATHOLOGIQUE ET PATHOGENIQUE

CHAPITRE I : <i>La place des différentes déterminations anatomiques dans le cycle de la tuberculose méningée</i>	207
I. — Les déterminations majeures	207
II. — Les déterminations mineures	212
CHAPITRE II : <i>La nature des lésions et des aspects nouveaux.</i>	215
I. — Rôle de la streptomycine	215
1° La responsabilité de sa neurotoxicité.	215
2° Les arguments en faveur du rôle de la streptomycine	217
A. Les arguments cliniques	217
B. Les arguments expérimentaux ..	218
Recherches expérimentales personnelles..	218
II. — Rôle de la tuberculose	226
III. — Essai d'interprétation	229
CHAPITRE III : <i>Pathogénie générale de la tuberculose méningée</i>	234
I. — Les conceptions pathogéniques classiques ..	234
II. — Incidence de l'évolution prolongée vers la chronicité sur le problème pathogénique général	237
A. Les faits anatomiques	238
B. Les faits expérimentaux	238
C. Conclusions pathogéniques	239

IV^e Partie : PRONOSTIC ET TRAITEMENT

CHAPITRE I : <i>Etude pronostique</i>	245
I. — Exposé des résultats	245
II. — Eléments du pronostic	249
III. — Interprétation des résultats	254
1° Les guérisons	254
2° Les échecs de la streptomycine - les causes de la mort	256

CHAPITRE II : <i>Déductions thérapeutiques</i>	259
I. — Le traitement classique	259
II. — Les traitements adjuvants	260
III. — Conclusions thérapeutiques personnelles ...	264
Conclusion générale	269
Bibliographie	273

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*La Tuberculose méningée traitée
par streptomycine.*

Etude anatomo-clinique.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 17 juillet 1950.

Le Professeur,

M. JANBON.

Vu :

Montpellier, le 17 juillet 1950.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 18 juillet 1950.

Le Recteur,

GUILLON.

